Strasbourg 1975

NOUVELLES VOIES DE SYNTHESE EN SERIE PYRAZINE

par

MARC LANG

Ingénieur-Chimiste E.S.C.M.

MULHOUSE 1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550001_0003

THESE

présentée devant le
CENTRE UNIVERSITAIRE DU HAUT-RHIN

et

L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

pour obtenir le titre de
DOCTEUR ES SCIENCES

par
MARC LANG
Ingénieur-Chimiste E.S.C.M.

NOUVELLES VOIES DE SYNTHESE EN SERIE PYRAZINE

Soutenue le 28 Novembre 1975
devant la Commission d'Examen

M.M. J. F. BIELLMANN
J. FAURE
J.P. FLEURY
J. STREITH
J. GOSTELI

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

CENTRE UNIVERSITAIRE DU HAUT-RHIN

MULHOUSE

Président : P. TAGLANG

Vice-Président : C. HELLER

Secrétaire Général: Y. LEBLANC

PROFESSEURS, MAITRES DE CONFERENCES, MAITRES DE RECHERCHE RESPONSABLES DES DOCTORATS ES-SCIENCES.

PROFESSEURS:

P. TAGLANG	T	Physique
J.B. DONNET	TTP	Chimie Physique
R. WEY	TTP	Chimie
H. DANAN	PSC	Physique
J. STREITH	TTP	Chimie
J. FAURE	PSC	Chimie Physique
F. SCHMITT	PSC	Physique
R. RIEDINGER		Physique
G. RAUCH		Mathématiques

MAITRES DE CONFERENCES:

C. WINTER	Physique
A. JAEGLE	Physique
A. KALT	Chimie Physique
R. LUTZ	Mathématiques

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES EN FONCTION à l'I.U.T.:

G. PERNY	T	Physique appliquée
G. METZGER	PSC	Physique électronique
R. MANQUENOUILLE	M.	de Confér. Mathématiques appl.
B. LAVILLE SAINT MARTIN	M.	de Confér. Physique appliquée
R. STEIN	M.	de Confér. Physique électronique

MAITRES DE RECHERCHE:

J. LAHAYE	MR	Physicochimie Atomique et Ionique
B. SIFFERT	MR	Cristallographie et Minéralogie

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR

STRASBOURG

Président : Professeur P. KARLI

Vice Président : Professeur A. CHAUMONT
: Professeur H. DURANTON

Secrétaire Général : G. KIEHL

PROFESSEURS, MAITRES DE CONFERENCES, DIRECTEURS ET MAITRES DE RECHERCHE DES U.E.R. RESPONSABLES DES DOCTORATS Es-SCIENCES.

DOYENS HONORAIRES : A. KIRRMANN, P. LACROUTE, H.J. MARESQUELLE, J.H. VIVIEN, G. MILLOT.

PROFESSEURS HONORAIRES: P. DE BEAUCHAMP, L. BOISSELET, H. CARTAN, G. CERF, C. CHABAUTY, A. CHRETIEN, J. DENY, Ch. EHRESMANN, S. GILLET, A. HEE, R. HOCART, A. KIRRMANN, G.LEMEE, P. L'HERITIER, A. LICHNEROWICZ, A. MAILLARD, H.J. MARESQUELLE, L. NEEL, J. PARROD, Ch. SADRON, F. TERROINE, H. VILLAT, H. WEISS, Et.WOLFF, J.YVON.

MAITRE DE CONFERENCES HONORAIRE: R. WEIL.

PROFESSEURS:

J. ROTHE	Physique du Globe
P. LACROUTE	Astronomie
J.H. VIVIEN	Zool. et Embryol. expérimentale
S. GORODETZKY	Phys. Gén. et Physique Nucléaire
L. SACKMANN	Mécanique des Fluides
M. PEREY	Chimie Nucléaire
S. GOLDSZTAUB	Minéralogie et Pétrographie
P. JOLY	Biologie Générale
H. BENOIT	Physicochimie macromoléculaire
P. CUER	Physique générale et Phys. Corp.
G. MILLOT	Géologie et Paléontologie
R. LECOLAZET	Physique du Globe
H. SAUCIER	Minéralogie
R. ROHMER	Chimie Minérale
A. GAGNIEU	Botanique
F. STUTINSKY	Physiologie Générale
B. WURTZ	Chimie Biologique
J. BRENET	Electrochimie
J.P. EBEL	Chimie Biologique
G. OURISSON	Chimie
A. COCHE	Physique Nucléaire
R. CERF	Physique Générale
J. FRENKEL	Mathématiques
A. DELUZARCHE	Chimie
R. ARMBRUSTER	Physique
A. ROCHE	Physique du Globe

L. HIRTH	Microbiologie
A. FUCHS	Mécanique rationnelle
A. GALLMANN	Physique
P. MIALHE	Physiologie animale
D. MAGNAC	Physique
M. DAUNE	Biophysique
J.P. ADLOFF	Chimie Nucléaire
D. BERNARD	Méthode math. de la Physique
E. DANIEL	Physique expérimentale
P. CHEVALLIER	Physique
G. REEB	Topologie
J. WUCHER	Physique
M. BRINI	Chimie
H. DURANTON	Botanique
R. WEISS	Chimie
P. FEDERLIN	Chimie
J.P. SCHWING	Chimie
M. SIESKIND	Physique
G. MONSONEGO	Physique Théorique
C. WIPPLER	Physicoch. des Hts Polymères industriels
G. WEILL	Physique
A. CLAUSS	Chimie
E. FOLLENIUS	Zoologie
J. LUCAS	Géologie
J.J. THIEBOLD	Biologie animale
G. GLAESER	Mathématiques
J.H. WEIL	Chimie biologique
D. FOATA	Mathématiques
H. DANAN	Physique Atom. et Physique du Solide
X. FERNIQUE	Mathématiques
F. GAUTIER	Physique
G. SUTTER	Physique Electronique
V. AVANISSIAN	Analyse Supérieure
F. LACROUTE	Biologie Végétale
J.P. EBERHART	Minéralogie
J.M. LEHN	Chimie
Cl. ROBERT	Physique
F. BECKER	Physique mathématique
Fr. SCHALLER	Biologie Générale
Fr. GAULT	Chimie Organique
M. GOUNOT	Botanique
J. DEHAND	Chimie Minérale
C. GODBILLON	Mathématiques
J. ROUX	Botanique
R. VOLTZ	Physique Théorique
A. MICHARD	Géologie
Y. BOULANGER	Chimie Biologique
J.J. RIEHL	Chimie
R. GERARD	Mathématiques
M. DAIRE	Chimie Phys. Ind. et Sc. des Matériaux
G. DUNOYER de SEGONZAC	Géologie
J.P. JOUANOLOU	Mathématiques
Cl. DELLACHERIE	Mathématiques
Ph. RICHARD	Physiologie animale

J. FARAUT	Mathématiques
J.P. RAMIS	Mathématiques générales

PROFESSEURS ASSOCIES:

A. BANDERET	E.A.H.P.
H. HAKEN	Physique
A.H.M. LEVELT	Mathématiques
O. LAUDAL	Mathématiques
R. MILNE	Microbiologie
LR. NARANAYAN	Chimie
C. VIRGILI	Géologie

PROFESSEURS CONVENTIONNES:

V. HOENIG	Médecine
C. KIWIET de JONGE	Géographie

MAITRES DE CONFERENCES CONVENTIONNES:

J.P. BAUER	Psychologie
P. CAHN	Psychologie
N. KONO	Mathématiques
A. TABOURET-KELLER	Psychologie

MAITRES DE CONFERENCES ET CHARGES D'ENSEIGNEMENT:

M. GROSMANN	Physique
Ph. ROPARTZ	Psycho-Physiologie
G. SOLLADIE	Chimie Organique
P. BENVENISTE	Physiologie végétale
D. VIAUD	Mathématiques
R. KIRSCH	Zoologie
J. SOMMER	Chimie appliquée
A. HINSCHBERGER	Chimie Physique
J. BROSSAS	Chimie Macromoléculaire
M. LEROY	Chimie
C. PESKINE	Mathématiques
M.J. SCHWING	Chimie Physique
J.Cl.BERNIER	Chimie Générale
J.J. FRIED	Mécanique des Fluides
J. LEITE-LOPEZ	Physique Nucl. & Corpusculaire
G. SCHIFFMANN	Mathématiques

MAITRE DE CONFERENCES ADJOINT:

J. SITTLER	Géologie

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DU C.U.H.R.:

P. TAGLANG	Physique
J.B. DONNET	Chimie Physique
R. WEY	Chimie
J. STREITH	Chimie
J. MARTINET	Mathématiques
J. FAURE	Chimie Physique
Fr. SCHMITT	Physique
Chr. WINTER	Physique
A. JAEGLE	Physique
A. KALT	Chimie Physique
R. LUTZ	Mathématiques
J. LAHAYE	MR Physicochimie atom. ionique
B. SIFFERT	MR Cristallo. et Minéralogie

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES I.U.T.:

STRASBOURG:

Ch. TANIELLAN	Chimie
M. GROSS	Chimie

MULHOUSE:

G. PERNY	Physique appliquée
R. MANQUENOUILLE	Mathématiques appliquées
G. METZGER	Electronique
B. LAVILLE ST-MARTIN	Physique appliquée
R. STEIN	Physique Electronique

DIRECTEURS ET MAITRES DE RECHERCHE:

J.F. BIELLMANN	DR Chimie
P. BOUVEROT	DR Physiol. respiratoire
P. DEJOURS	DR Physiol. respiratoire
A. KNIPPER	DR Phys. nucl. et corpus.
A. KOVACS	DR Physicochim. macromol.
J. MARCHAL	DR Physicochim. macromol.
P.A. MEYER	DR Mathématiques
A.J.P. MEYER	DR Physique
J. MEYER	DR Botanique
C. MIALHE	DR Physiologie
S. NIKITINE	DR Physique
A. PETROVIC	DR Médecine
P. REMPP	DR Physicochim. macromol.
A. SKOULIOS	DR Physicochim. macromol.
R. WEIL	DR Minéralogie
A. ZUCKER	DR Physique Théorique
F. BECK	MR Physique nucléaire
J.P. BECK	MR Physiologie

M. BONHOMME		MR Géologie
H. BRAUN		MR Physique corpusculaire
S. CANDAU		MR Physique
M. CHAMPAGNE		MR Biophysique
J.P. COFFIN		MR Phys. nucl. et corpus.
A. CORET		MR Physique
M. CROISSIAUX		MR Physique nucléaire
M. DARTIGUENAVE		MR Chimie Minérale
J. DOUBINGER		MR Géologie
S. EL KOMOSS		MR Physique
J.P. VON ELLER		MR Géologie
J.M. FRANCK-NEUMANN		MR Chimie organ. biol.
E. FRANTA		MR Physicochimie moléculaire
J.M. FRIEDT		MR Physicochimie atom. ionique
A. FRIDMANN		MR Physique corpusculaire
Y. CALLOT		MR Physique
J.B. GRUN		MR Physique
G. KAUFFMANN		MR Chimie
A. LLORET		MR Physique corpusculaire
Th. MULLER		MR Physique
G. MUNSCHY		MR Physique
M. NAUCIEL-BLOCH		MR Physique des Solides
M. PATY		MR Physique corpusculaire
R. PFIRSCH		MR Botanique
A. PORTE		MR Physiologie
J. POUYET		MR Biophysique
J. RINGEISEN		MR Physique
J.P. ROTH	s/Dir.	C.R.M. Physicochim. macromol.
F. SCHEIBLING		MR Spectrométrie nucléaire
N. SCHULTZ		MR Physique nucléaire
P. SIFFERT		MR Phys. Rayon. & Electron. nucl.
Cl. SITTLER		MR Géologie
Cl. STRAZIELLE		MR Physicochim. macromol.
M. SUFFERT		MR Basses Energies
Y. TARDY		MR Géologie
R. VAROQUI		MR Physicochim. macromol.
A. VEILLARD		MR Chimie
A. WAKSMANN		MR Neurochimie
G. WALTER		MR Phys. rayon. & Electron. nucl.
J.P. WENIGER		MR Zoologie
J. WITZ		MR Biologie Cellulaire
R. WOLFF		MR Chimie
R. ZANA		MR Physicochim. macromol.
J.P. ZILLINGER		MR Physique

A MES PARENTS

A MES SOEURS

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Jean-Pierre FLEURY

AVANT-PROPOS

Le présent travail a été effectué de 1971 à 1975 au Laboratoire de Chimie Organique Générale de l'Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse, sous la direction de Monsieur le Professeur J.P. FLEURY.

Que Monsieur le Professeur FLEURY, qui a bien voulu m'accueillir dans son équipe, trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il a porté à mes travaux et les conseils et suggestions qu'il m'a prodigués pendant la durée de mes recherches.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Messieurs les Professeurs J.F. BIELLMANN, J. FAURE, J. STREITH, ainsi qu'à Monsieur le Docteur J. GOSTELI, Directeur du WOODWARD RESEARCH INSTITUTE DE BALE, d'avoir bien voulu juger ce travail.

Je remercie la D.G.R.S.T., dont l'appui matériel a permis la réalisation de ce travail.

Je me dois de remercier également Monsieur le Docteur H. FRITZ, Directeur des Services Spectroscopiques des Etablissements CIBA-GEIGY a Bâle pour la précieuse aide qu'il m'a apportée en R.M.N. ^{1}H à 270 et 360 MHz.

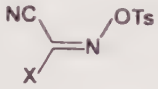
Ancien élève de l'Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse, je ne saurais manquer de rendre hommage à mes anciens Professeurs auxquels je dois ma formation scientifique.

Je remercie également tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail, en particulier Messieurs C. HENGY, G. KILLE, N. PEROL, Madame C. PONT et Madame J. PASQUIER pour sa patiente et très soigneuse mise en page.

Je ne saurais enfin oublier dans mes remerciements tous les amis que j'ai connus au Laboratoire de Chimie Organique Générale pendant ces quatre années, particulierement Monsieur J.P. SCHOENI, mon prédécesseur.

INTRODUCTION

La recherche (23) de nouveaux composés diénophiles, menée au laboratoire depuis 1967, a permis d'accéder aux oximes tosylées des dérivés maloniques 1. Perchais (58) a étudié la réactivité d'une oxime particulière, l'O.T.M.D. (oxime tosylée du malodinitrile; 1 X = CN) envers les nucléophiles.

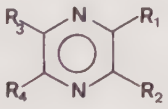


1

Schoeni (54) a élaboré la synthèse de dérivés azadiéniques 2 en opposant ces oximes 1 (X = CN, COOR) aux ènamines.

2

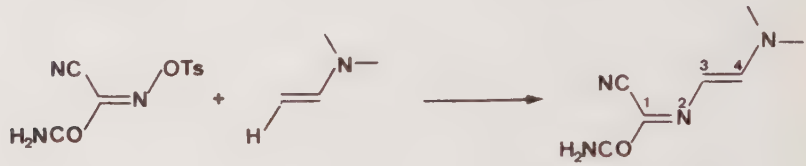
Ces dérivés azadiéniques 2 sont formellement des prédécesseurs de pyrazines 3, étant donné la position-1,4 des atomes d'azote dans la chaîne azabutadiénique.



3

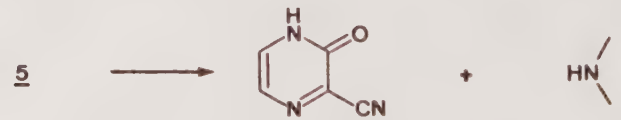
Le but de ce travail était donc d'étudier une nouvelle synthèse de pyrazines. Les dérivés 2, néanmoins, n'étaient pas aptes à la cyclisation étant donné la substitution totale du reste amino introduit par l'ènamine.

Notre première idée fut alors d'effectuer une synthèse d'azadiène de type cyanamide 5 par condensation de l'oxime tosylée du cyanacétamide 4 sur les ènamines.



4 5

Une substitution du groupe amine fixé en position -4 du squelette azabutadiénique par l'azote amidique devait nous permettre d'accéder à des pyrazinones 6.



6

Une telle cyclisation est connue en série pyridone (32). Malheureusement, cette synthèse perdit tout intérêt par l'accès difficile (Rdt 15 - 20%) aux azadiènes 5 et leur purification problématique.

Nous nous sommes alors penchés sur la deuxième possibilité de cyclisation dont le principe résidait en une substitution préalable du groupe amine disubstitué, introduit par l'ènamine, par un groupe NH_2. Cette réaction de transamination et la cyclisation ultérieure s'effectuent facilement par action de l'ammoniac. Cette synthèse a alors été généralisée par l'emploi d'amines primaires. Souvent nous accédons directement au dérivé de pyrazine, l'intermédiaire azadiénique n'étant pas isolé. Ces di-

verses pyrazines sont d'excellents produits de départ dans la synthèse de ptéridines.

L'ensemble de ces travaux est présenté en cinq chapitres:

- le premier chapitre est consacré à la discussion des synthèses de pyrazines connues et à l'élaboration d'un schéma réactionnel issu d'aza-2 diènes 2;

- la généralisation de cette synthèse est décrite dans le deuxième chapitre;

- l'étude de la transamination des aza-2 diènes par les amines primaires constitue la troisième partie de ce travail;

- le quatrième chapitre illustre l'importance des amino-pyrazines dans les synthèses de diverses ptéridines.

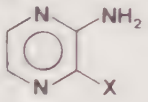
- une synthèse originale de pyrazino-stéroïdes fera l'objet du cinquième et dernier chapitre.

CHAPITRE I

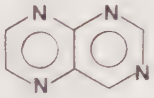
SYNTHESE UNIVOQUE D'AMINO-PYRAZINES

INTRODUCTION

Au moment d'entreprendre ce travail aucune synthèse univoque et générale d'amino-pyrazines 1 possédant un groupe fonctionnel X en position ortho du groupe amino n'était connue (1). Ces pyrazines sont d'importants produits de départ dans les synthèses de ptéridines 2 dont l'importance biochimique est bien connue (2,3,4,5).



1



2

Les synthèses de ces amino-pyrazines peuvent se classer en deux types principaux:

- celles où le cycle est construit à partir de composantes aliphatiques
- celles où des dérivés polycycliques servent comme produits de départ.

L'étape essentielle dans toutes ces synthèses est la formation des liaisons C - N et différents schémas possibles peuvent être imaginés:

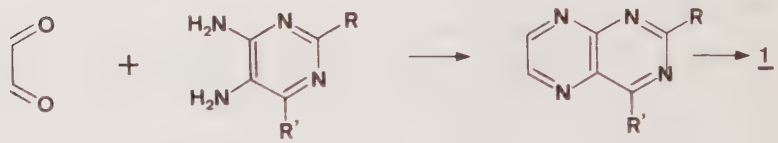
A

B

C

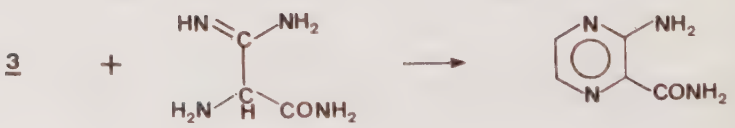
Jusqu'en 1973, seules les synthèses de type A permettaient d'accéder aux amino-pyrazines 1. Les produits de départ les plus importants étaient les composés α-dicarbonylés.

Ainsi, la condensation d'une diamino-4,5 pyrimidine 4 et d'un composé α-dicarbonylé fournit la ptéridine 5 (6,7) qui par hydrolyse (8,9,10) ou aminolyse (10,11,12) conduit aux amino-pyrazines 1 (X = COOH, $CONR"_2$, CHO).



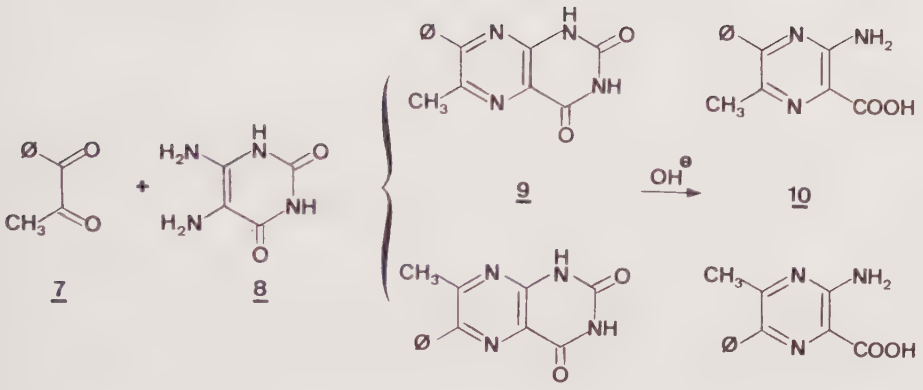
3 4 5

Une autre synthèse de type A fait appel à l'aminomalonamidamidine 6 (13)

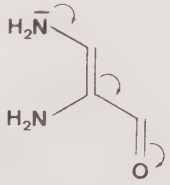


6

Toutes ces synthèses présentent un grand inconvénient lié à la nature du schéma réactionnel, à savoir l'obtention d'un mélange d'isomères (14) lorsqu'on engage des dérivés dicarbonylés dissymétriques. Ainsi la condensation de la phényl-1 propanedione-1,2 7 avec la diamino-4,5 pyrimidinedione 8 fournit les deux lumazines isomères 9 (15) qui donnent par saponification les deux acides pyrazinoïques 10.



Ce manque de spécificité s'observe encore (14) lorsqu'on dispose d'un composé 3 dont les groupes carbonyles possèdent des réactivités différentes (par ex. les α-cetoaldéhydes). Théoriquement on pourrait s'attendre à une réaction préférentielle entre le groupe aldéhyde du composé 3 avec le groupe amino le plus nucléophile de la pyrimidine 8 (c.à.d. le groupe fixé sur le carbone 5); le groupe amino en 4 voit en effet son potentiel nucléophile amoindri par une mésomérie de type amide vinylogue.

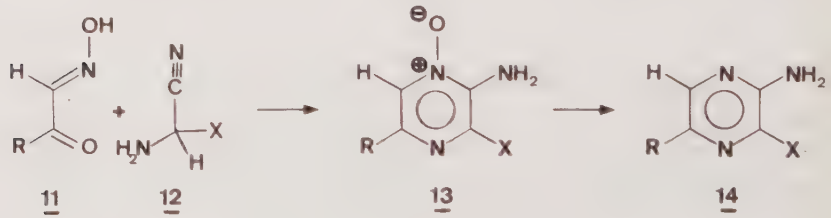


En fait, la réaction, très complexe, dépend en partie également de la nature du groupe cétonique et du pH du milieu (4).

La résolution de ces mélanges d'isomères est en règle générale très difficile et la détermination des substitutions s'avère extrêmement délicate (15).

Seules les réactions entre les α-cétoaldéhydes et le dérivé malonique 6 conduisent pour un certain pH du milieu à des produits de substitution univoque; l'absence de tout groupement en position 6 de ces pyrazines confère néanmoins un caractère peu général à cette synthèse.

Le schéma de type B proposé récemment par Taylor (16,17,18,19,20) présente une grande amélioration par rapport aux synthèses précédentes. Ainsi la réaction entre un dérivé aminomalonique 12 et un α-cétoaldoxime 11 permet d'accéder après réduction de l'oxyde de pyrazine 13 à des amino-pyrazines 14 de substitution bien déterminée.

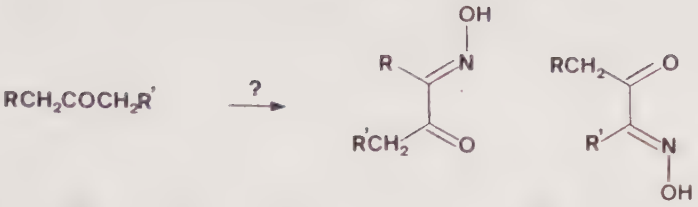


11 12 13 14

X = CN, COOEt, $CONH_2$

R = alkyl, aryl

L'intérêt de cette synthèse est diminué par la difficulté d'obtention et le caractère fragile des α-cétoaldoximes 11. De plus le schéma ci-dessus n'est valable que pour l'accès à des pyrazines 14 non substituées en position 6. En effet, la nitrosation d'un composé 15 comportant deux groupes méthylènes réactifs en α du groupe carbonyle conduirait à une synthone 16 de structure ambigüe.



15 16

Les carences et les inconvénients de ces synthèses connues nous ont incités à étudier un schéma de type C non connu en série pyrazine.

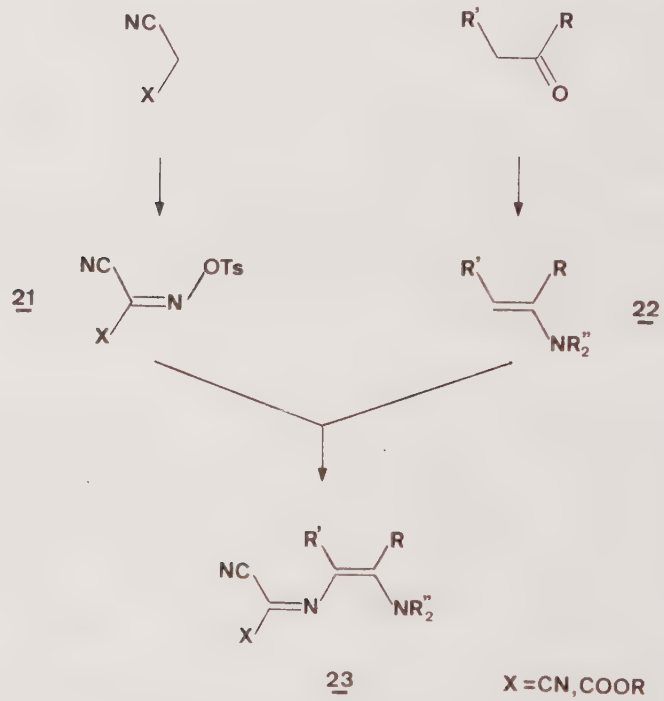
La réaction terminale dans toutes les synthèses d'amino-2 hétérocycles (21) est une addition nucléophile d'un groupe NH, OH ou SH sur un groupe nitrile d'un dérivé malonique 17. Par tautomérie de l'imine ainsi obtenue on accède à une structure ènamine 18.

17 18

Remarquons qu'un tel schéma garantit une substitution univoque du noyau hétérocyclique. On voit alors aisément que le produit de départ malonique 17 dans une synthèse de pyrazines 20 doit avoir la structure azadiènique 19.

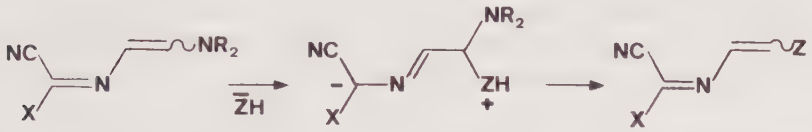
19 20

Or des travaux récents (22) ont abouti à une synthèse générale d'amino-4 aza-2 butadiènes-1,3 23 à partir de dérivés isonitrosomaloniques tosylés 21 (23) et d'ènamines 22 (24).



Ces amino-azadiènes 23 ne diffèrent des produits de départ 19 que par la disubstitution du groupe amino fixé en 4, imposée par le schéma réactionnel (nécessité d'une disubstitution de l'azote de l'ènamine 22). La synthèse directe des amino-aza-diènes 19 n'était alors pas possible et il s'agissait donc de trouver une réaction permettant de remplacer un groupe N-dialkylamino par un groupe amino non substitué.

Le caractère électrophile accentué du carbone-4 des aza-2 diènes 23 a été mis en évidence par Schoeni (25) et permet d'expliquer la formation des produits d'addition 24 qui par élimination du groupe amino conduisent aux produits de substitution 25.

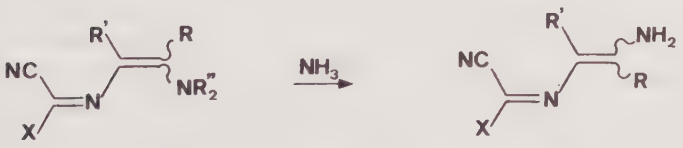


24 25

Nous avons envisagé une séquence analogue permettant par action de l'ammoniac la synthèse d'amino-azadiènes 19. Des réactions de transamination sont connues entre autres en série ènamine (26,27,28), dièmamine (29) et dihydro-4,5 amino-furanne (30).

I - PREPARATION D'AMINO-4 AZA-2 DIENES-1,3 26.

La réaction de transamination par l'ammoniac procède suivant le schéma:



23 a-c 26 a-c

	NR''_2	R	R'	X
a	M	Ø	H	$COOC_2H_5$
b	M	Ø	CH_3	$COOCH_3$
c	M	Ø	H	$COOCH_3$

M = morpholino

Cette réaction est effectuée par addition d'une solution alcoolique d'ammoniac (3N à 4N) à l'azadiène 23 dissous dans du chlorure de méthylène sec. On engagera un excès d'ammoniac (2 à 3 équivalents) et la température sera maintenue entre -30 et +30°C suivant la réactivité de l'azadiène. A la fin de la réaction (décelée par C.C.M.) on chasse les solvants et l'ammoniac restant sous pression réduite et on récupère le produit rouge-orangé 26 avec un bon rendement et sans produits secondaires. Le tableau I contient toutes les données relatives aux conditions opératoires et aux propriétés physiques.

Il s'avère donc que la transamination des azadiènes 23 est possible et que la première étape d'une synthèse univoque d'amino-pyrazines se trouve ainsi réalisée.

Si l'isolement des produits de transamination n'est pas toujours possible (ex. cas des dérivés dicyanés 26, X = CN), ceci nous importe peu dans le cas général, le but final étant toujours la synthèse de pyrazines.

Propriétés physiques:

Les amino-4 aza-2 diènes 26 sont des solides bien cristallisés, colorés, stables au stockage et à la chaleur. Ils sont insolubles ou peu solubles dans l'eau et les alcools mais solubles dans l'acétone et les solvants chlorés.

Nous avons rassemblé dans le tableau I quelques données concernant les propriétés spectrales. Ces données spectrales démontrent la structure linéaire des produits de transamination 26: existence d'absorptions relatives à un groupe nitrile et un groupe ester, position de la bande nitrile (analogue aux azadiènes 23), absorption U.V. comparable à celle des dérivés 23 avec néanmoins un léger effet hypsochrome (environ 10nm) dû à la non substitution du reste amino. En spectroscopie de R.M.N. on observe des massifs s'échangeant à l'eau lourde, situés entre 6,5 et 9 ppm et dont l'intégration correspond toujours à 2 protons.

Par ailleurs nous sommes confrontés aux mêmes problèmes conformationnels que dans le cas des aza-diènes 23 (22). Malheureusement la bande d'absorption ν C = C, dont la position dans les produits de départ 23 permettait d'assigner une disposition E ou Z des atomes d'azote, est ca-

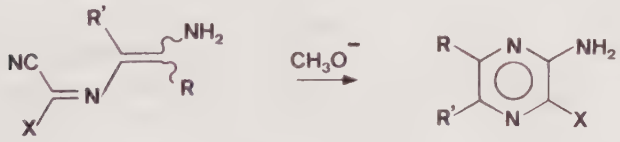
chée par la bande correspondant à la vibration de déformation du groupe NH_2.

Il faut toutefois signaler la présence d'un seul isomère en solution alors que les analogues morpholino 23 a et b présentent un équilibre des deux formes isomères Z et E. Comme par ailleurs on admet une configuration syn du groupement nitrile par rapport au substituant de l'azote azométhinique (23) avec une stabilité configurationnelle au niveau de la liaison C = N (31) nous pouvons attribuer la structure générale 26.

II - SYNTHESE D'AMINO-PYRAZINES

1) Cyclisation d'amino-4 azadiènes 26

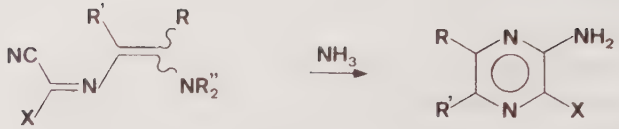
En traitant les amino-4 azadiènes 26 par du méthylate de sodium en solution alcoolique on obtient rapidement les pyrazines 27 correspondantes identifiées par leurs propriétés spectroscopiques et physiques.



26 b-c **27 b-c**

	R	R'	X
b	Ø	CH_3	$COOCH_3$
c	Ø	H	$COOCH_3$

Remarquons qu'en règle générale il n'est pas nécessaire d'isoler les composés 26. Par addition successive d'ammoniac puis de méthylate (X = COOR) ou en présence d'un excès d'ammoniac (X = CN), les azadiènes 23 conduiront directement aux pyrazines 27 suivant le schéma:



23b,d-h

27b,d-f,h

23, 27	NR''_2	R	R'	X
b	M	Ø	CH_3	COOMe
d	M	Ø	CH_3	CN
e	M	Ø	H	CN
f	M	$-(CH_2)-_4$		CN
g	P	$-(CH_2)-_4$		CN
h	M	$-(CH_2)-_4$		COOMe

M = morpholino
P = pyrrolidino

Le tableau I contient les données opératoires et les propriétés spectroscopiques de ces pyrazines. En consultant ce tableau (température et temps de réaction) on voit par exemple qu'un groupe pyrrolidine est substitué plus difficilement qu'un reste morpholine (passage de 23f et 23g à 27f). Ceci pourrait s'expliquer par une stabilisation par conjugaison de l'azadiène plus importante dans le dérivé pyrrolidino 23g.

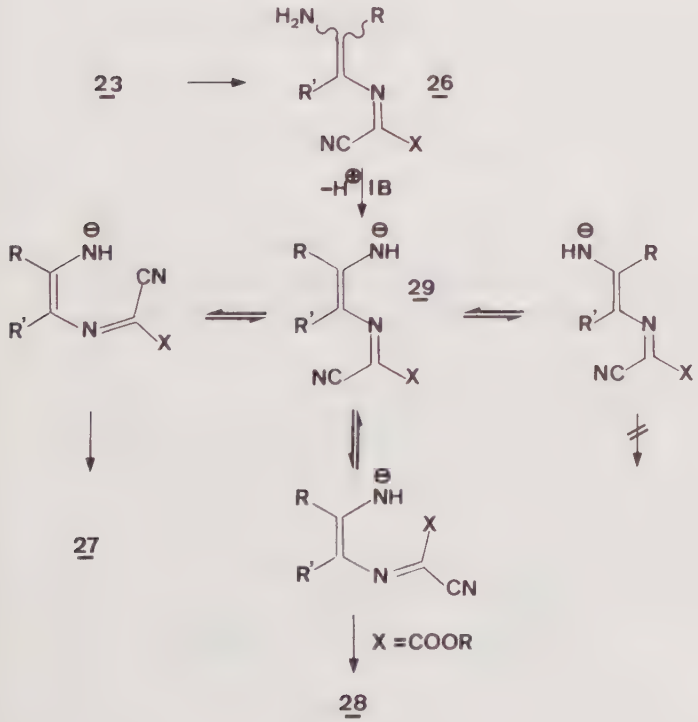
On vérifie également qu'un azadiène dicyané (23, X = CN) est plus réactif envers un nucléophile que son homologue cyanester (23, X = COOMe). Par ailleurs on remarque que les rendements de la transamination-cyclisation, remarquables dans le cas des azadiènes dicyanés (23, X = CN), ne dépassent plus guère 50% pour les dérivés cyanester (23, X = COOMe).

Cette chute du rendement pourrait s'expliquer par la possibilité d'une cyclisation du groupe NH_2 sur le groupe ester de l'azadiène conduisant à des pyrazinones 28.

28

L'hypothèse n'a toutefois pu être confirmée par l'isolement de ce produit annexe.

Quant au mécanisme, on peut suggérer le schéma ci-dessous:



La transamination qui est une réaction d'addition-élimination classique n'appelle pas de remarques particulières.

Pour la cyclisation on peut supposer une déprotonation préalable de 26 (accélération de la réaction par addition de méthylate). Dans l'anion ainsi formé la mobilité conformationnelle, déjà signalée par Schoeni dans les azadiènes 23, doit être considérablement accentuée et l'on peut donc admettre une isomérisation rapide au niveau $C_3 - C_4$ (si la configuration de 26 n'était pas de type Z) ce qui permet une attaque nucléophile du groupe nitrile.

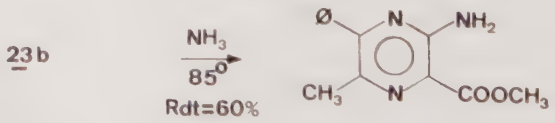
De plus, il a également été démontré (31) l'existence d'une isomérisation au niveau de l'azométhine de l'anion 30 issu d'un azadiène.

30

On peut donc également supposer une mobilité conformationnelle de l'anion 29 au niveau de la liaison double carbone-azote ce qui rend plausible l'attaque du groupe ester avec formation de pyrazinones 28.

2) Transamination cyclisante d'azadiènes en autoclave

L'azadiène 23b dissous dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol secs est traité en autoclave pendant 3,5 heures à 85°C par une solution méthanolique d'ammoniac.



23b → (NH_3, 85°, Rdt=60%) → 27b

Après distillation sous pression réduite des solvants, on récupère la pyrazine 27b. Cette synthèse, dont le rendement est comparable à celui de la réaction en deux étapes, permet donc un gain de temps considérable et constitue de ce fait une variante intéressante de la méthode décrite ci-dessus. Toutes les données sont reportées dans le tableau II.

Propriétés physiques des amino-pyrazines 27

Les amino-pyrazines sont des solides très bien cristallisés, légèrement colorés (jaunes, roses), stables à la chaleur et au stockage et donnent en solution une intense fluorescence bleue caractéristique de ce type d'hétérocycle. Ces pyrazines sont solubles dans l'acétone, les solvants chlorés, le D.M.S.O., l'acide chlorhydrique 1/1, moins dans l'alcool et très peu dans l'eau.

- En spectrométrie I.R. on observe toujours 2 à 3 absorptions dans la région 3400 - 3200 correspondant au groupe NH_2. On remarque que la conjugaison des groupes nitriles est moins importante que dans le cas des amino-azadiènes 26 ou 23 ($\Delta\nu \simeq 40cm^{-1}$) et comparable à celle des aryl-nitriles (33). Les groupes esters par contre semblent présenter la même conjugaison ($\Delta\nu \simeq 0$) très importante.

- En spectroscopie de R.M.N. on vérifie que les groupes fixés sur le carbone 3 des azadiènes 26 et 23 subissent un déblindage lors de la cyclisation. On peut également remarquer que le groupe phényle des pyrazines 27b et d n'est pas en conjugaison avec l'hétérocycle (1 pic pour les 5 protons à $\delta \simeq 7,35ppm$) ce qui peut s'expliquer par un empêchement de coplanéité dû à la présence du groupe méthyle. Cette coplanéité semble possible dans les dérivés 27c et e où les 5 protons du groupe phényle sont scindés en deux massifs distincts.

- En spectroscopie U.V., par rapport à la pyrazine non substituée ($\lambda max = 328nm$, $\varepsilon = 1040$, transition $n \rightarrow \pi^*$) (34) on observe comme en série benzénique un fort effet bathochrome et une augmentation importante de l'intensité de l'absorption dus à la substitution du noyau par les groupes NH_2, CN, COOR.

Conclusions

Cette nouvelle synthèse que nous proposons présente donc plusieurs avantages:

- les produits de départ sont facilement accessibles;

- elle garantit une substitution univoque du noyau aromatique comme le montre le schéma ci-dessous:

- elle fournit une deuxième poignée fonctionnelle sous forme d'un groupe nitrile ou ester selon l'oxime tosylé engagé et permet donc des cyclisations ultérieures;

- elle permet de plus par l'emploi d'énamines dérivées d'aldéhydes d'accéder à des amino-pyrazines non substituées en position para du groupe nitrile ou ester. De telles pyrazines constituent d'importants produits de départ dans les synthèses de ptéridines naturelles (ac. folique, bioptérine, néoptérine,...)

TABLEAU I

Amino-4 aza-2 diènes 26

(1)	Données opératoires					I.R. (cm^{-1})				R.M.N. (4) 37°					U.V. (6)	
	F°c	t (h)	Solv. recr. (2)	F°c	Rdt (3)	NH	C≡N	C=O	C = C δ NH_2	Solv. (5)	$CH_3C=$	$\emptyset$ C=	H C=	OCH_2 OCH_3	λ max nm	ε
26a	25	96	E	140	77	3300	2210	1700	1645	A	-	7,4 (m,5)	7 (s,1)	4,25 (q,2)	-	-
26b	-30	72	M	145	82	3400	2190	1695	1645	A	2,2 (s,3)	7,35 (m,5)	-	3,8 (s,3)	455	31500
26c	25	96	M	186	80	3320	2200	1700	1650 1665	B	-	7,65 (m,5)	7,26 (s,1)	3,8 (s,3)	451	39200

(1) Les analyses C, H, N sont mentionnées en fin de thèse.

(2) E = éthanol, M = méthanol.

(3) Rendement en % molaire par rapport à l'azadiène de départ 23.

(4) R.M.N.: δ en ppm; multiplicité (s = singulet, d = doublet, q = quadruplet, m = multiplet); intégration.

(5) Solvant R.M.N.: A = $CDCl_3$, B = DMSO D6.

(6) Solvant U.V.: éthanol.

TABLEAU II

Amino-pyrazines 27

(1)	Type synthèse (2)	Conditions opératoires T°c	t(h)	Rdt(3) %	F°c (4)	I.R. (cm^{-1}) νNH_2	ν CN	ν COOR	R.M.N. 37° δ en ppm Solv. (5)	Py-H	Py-CH	CH_3 ester	U.V. nm (6) λ max	ε
27b	A	25	0,25	75(a)	162 (15)	3500 3380	-	1695	A	-	2,5 (s,3H)	3,93 (s,3H)	372	12090
	C	85	3,5	60(b)										
	B	25	24	45(b)										
27c	A	25	0,2	70(a)	228	3480 3220	-	1695	B	(s,1H)	-	3,4 (s,3H)	373	14390
27d	B	25	96	91(b)	168	3450 3340 3210	2240	-	A	-	2,45 (s,3H)	-	366	11900
27e	B	25	12	55(b)	227	3430 3350 3180	2250	-	B	8,5 (s,1H)	-	-	368	12800
27f	B	25	0,2	84(b)	208	3420 3335 3200	2240	-	B	-	2,75 (m,4H)	-	358	8820
27h	B	25	24	49(b)	156 (15)	3480 3330	-	1690	A	-	2,8 (m,4H	3,9 (s,3H)	364	8700

(1) Les analyses C, H, N sont mentionnées en fin de thèse.
(2) A: par cyclisation d'aza-2 diènes 26; B: synthèse directe par transamination-cyclisation de l'azadiène 23 à T. ambiante; C: en autoclave à partir d'azadiène 23.
(3) Rendement calculé en % molaire; (a): par rapport à l'azadiène 26; (b): par rapport à l'azadiène 23.
(4) Solvant de recristallisation: méthanol. Entre parenthèses: références bibliographiques pour les pyrazines connues.
(5) Solvant de R.M.N.: A: $CDCl_3$; B: DMSO D6.
(6) Solvant de spectroscopie U.V.: Et OH.

PARTIE EXPERIMENTALE

A) Méthodes générales:

Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés en tube capillaire à l'aide d'un appareil à points de fusion Büchi. Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés avec un spectromètre Varian A 60 ou T 60 à 37°C. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport à la référence interne T.M.S.. L'enregistrement des spectres I.R. a été réalisé au moyen d'un spectromètre Perkin-Elmer 21 ou Perkin-Elmer 700 sur les produits solides dispersés en pastilles de KBr. Les spectres U.V. ont été obtenus sur un appareil Cary 15 ou Varian 635, les microanalyses effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S., Division de Strasbourg. De plus la pureté de ces produits a été vérifiée à l'aide de la chromatographie sur couche mince (gel de silice Merck HF 254 + 366) (Solvant d'élution: chloroforme-heptane -acétate d'éthyle 1/1/1).

B) Synthèses:

1) Produits de départ:

Les amino-4 aza-2 diènes-1,3 23 a-f, h ont été préparés selon la méthode décrite par Schoeni (22).

L'azadiène 23g, non décrit, a été préparé de façon analogue par réaction du pyrrolidino-1 cyclohéxène (35) avec l'isonitrosomalodinitrile tosylé 22 (X = CN) (23). Rendement: 97,2%; F (MeOH) = 143°.

2) Préparation des amino-4 aza-2 diènes-1,3 26 a, b, c.

Dans un ballon à 3 cols muni d'un tube à $CaCl_2$, d'une ampoule à brome et d'un agitateur, on dissout 2.10^{-2}M d'azadiène 23 a-c dans du chlorure de méthylène sec. (on travaille à la température indiquée dans le tableau I). A cette solution on ajoute en l'espace de quelques jours 8.10^{-2}M d'ammoniac sous forme d'une solution alcoolique (L'avancement de la réaction est suivi aisément en chromatographie sur couche mince, les R_f des deux azadiènes étant nettement différents). Lorsque la transamination est terminée, on distille les solvants sous pression réduite, et on récupère un produit brut jaune-brun qu'on recristallise dans l'alcool (méthanol ou éthanol suivant le reste alcoyle du groupe ester).

3) Synthèse d'amino-pyrazines 27:

a) Synthèse d'amino-pyrazines 27b-c par cyclisation des amino-4 aza-2 diènes-1,3 26 b-c:

A 16,5 mM d'azadiène 26 dissous dans le volume minimum d'un mélange méthanol-chlorure de méthylène secs (1/1) on ajoute rapidement 16,6 mM de méthylate de sodium dissous dans du méthanol sec. Après 15 minutes la solution est presque décolorée et le produit de départ a disparu (C.C.M.).Par distillation sous pression réduite des solvants, on récupère un produit brut de couleur brune qu'on recristallise dans le méthanol.

b) Synthèse directe d'amino-pyrazines 27b,d-f, h:

Dans un ballon à trois cols muni d'un agitateur, d'un tube à $CaCl_2$ et d'une ampoule à brome on dissout 2.10^{-2}M d'amino-4 aza-2 diène 23b,d-h dans du chlorure de méthylène sec. A cette solution on ajoute rapidement 6.10^{-2}M d'ammoniac sous forme de solution méthanolique. Après quelques heures (cf. Tableau II) on distille les solvants sous pression réduite, et on recristallise le produit brut contenant de l'amine secondaire dans le méthanol.

c) Synthèse de l'amino-pyrazine 27b en autoclave:

Dans un autoclave de 100ml on introduit 10^{-2}M d'azadiène 23b et 60ml d'un mélange de méthanol sec et de chlorure de méthylène sec puis 2.10^{-2}M d'ammoniac sous forme d'une solution méthanolique. Après 3,5 heures à 85°C on récupère le produit comme ci-dessus.

CHAPITRE II

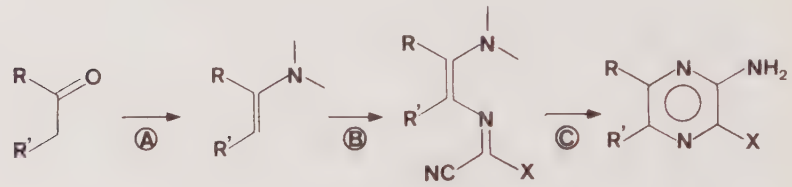
AMINO-PYRAZINES

Généralisation de la synthèse

Limites de la réaction

INTRODUCTION

Dans ce chapitre nous allons étudier les avantages, inconvénients et limites que présente la nouvelle synthèse de pyrazines schématisée ci-dessous:



1 2 3

Nous verrons ainsi que ce processus nous permet:

- d'accéder à des systèmes pyraziniques originaux et variés,
- d'effectuer des synthèses spécifiques d'isomères,
- d'obtenir des pyrazines importantes pour les synthèses de ptéridines naturelles.

Par contre, les inconvénients de ce schéma réactionnel peuvent résider à priori dans:

(A) l'accès aux ènamines 1,

(B) la réactivité de ces ènamines envers les oximes tosylés lors de la condensation conduisant aux aza-2 diènes 2,

(C) la cyclisation de ces aza-2 diènes 2 en amino-pyrazines 3.

I - INFLUENCE DE L'ENAMINE DE DEPART.

Nous allons examiner à présent l'influence de la nature des substituants R et R', introduits par l'ènamine 1, sur le déroulement du processus réactionnel.

Pour cela nous avons engagé des ènamines dérivées de cycloalcanones 5 a - l, de benzocycloalcanones 6, 7, d'aldéhydes 8 ou de cétones aliphatiques 9. Les aza-2 diènes correspondants, le plus souvent originaux, ont été obtenus par condensation des oximes tosylés 10a,b sur ces ènamines suivant la méthode générale décrite par Schoeni (22). On trouvera dans le tableau I l'ensemble des aza-2 diènes 11-14 isolés. Ceux dérivés d'aldéhydes aliphatiques 8 n'ont pas été isolés et ont été soumis directement à la transamination. Le tableau II contient toutes les données concernant les conditions opératoires et les rendements des synthèses inédites. Il nous permet également de cerner certaines limites dans l'accès aux aza-2 diènes et par conséquent aux pyrazines.

Nous remarquons ainsi que les aza-2 diènes dérivés de cyclopentène 11c-g se forment avec de très bons rendement et plus facilement que ceux dérivés de cyclohéxène 11l,m et -octène 11o-t. Le rendement en dérivé de cycloheptène 11n est franchement mauvais.

Ces constatations s'expliquent par la réactivité des ènamines envers les électrophiles qui est fonction du degré de recouvrement de l'orbitale libre de l'azote avec les électrons π de la double liaison C = C.

Schéma I

Ce recouvrement est en relation avec le déplacement chimique du proton vinylique en R.M.N., qui sera déplacé vers les champs forts. A son tour ce déplacement chimique permet d'évaluer le pouvoir nucléophile du carbone β de la double liaison. Dans le tableau III on trouvera les déplacements chimiques du proton vinylique des ènamines cyclaniques.

5	n	NR''_2	Réf.*
5 a	3	M	(36)
5 b	3	Pi	(41)
5 c	3	Py	(35)
5 d	3	Me-P	(49)
5 e	4	M	(37)
5 f	4	Pi	(40)
5 g	4	Py	(35)
5 h	5	Py	(46, 48)
5 i	6	M	-
5 j	6	Pi	-
5 k	6	Py	(48)
5 l			(35)

M: morpholine; Pi: pipéridine
Py: pyrrolidine; Me-P: N-méthylpiperazine

11	n	X	NR''_2	Réf.
11 a	3	CN	M	(22)
11 b	3	$COOCH_3$	M	(22)
11 c	3	CN	Pi	-
11 d	3	$COOCH_3$	Pi	-
11 e	3	CN	Py	-
11 f	3	$COOCH_3$	Py	-
11 g	3	$COOCH_3$	Me-P-Ts**	-
11 h	4	CN	M	(22)
11 i	4	$COOCH_3$	M	(22)
11 j	4	CN	Pi	(22)
11 k	4	$COOCH_3$	Pi	(22)
11 l	4	CN	Py	-
11 m	4	$COOCH_3$	Py	-
11 n	5	CN	Py	-
11 o	6	CN	M	-
11 p	6	$COOCH_3$	M	-
11 q	6	CN	Pi	-
11 r	6	$COOCH_3$	Pi	-
11 s	6	CN	Py	-
11 t	6	$COOCH_3$	Py	-

6	n	Réf.
6 a	1	(38)
6 b	2	(42)

7	n	Réf.
7 a	1	(39,41)
7 b	2	(35,41)

9	R	Réf.
9 a	$COOC_2H_5$	(43)
9 b	$COCH_3$	(44)

10	X	Réf.
10 a	CN	(23)
10 b	$COOCH_3$	(23)

12	n	Réf.
12 a	1	-
12 b	2	(22)

13	n	Réf.
13 a	1	-
13 b	2	-

14	R	Réf.
14 a	$COOC_2H_5$	(22)
14 b	$COCH_3$	(22)

* références bibliographiques pour un produit non original.

** sous forme tosylate de N-méthylpiperazinium.

TABLEAU I

Synthèse d'aza-2 diènes

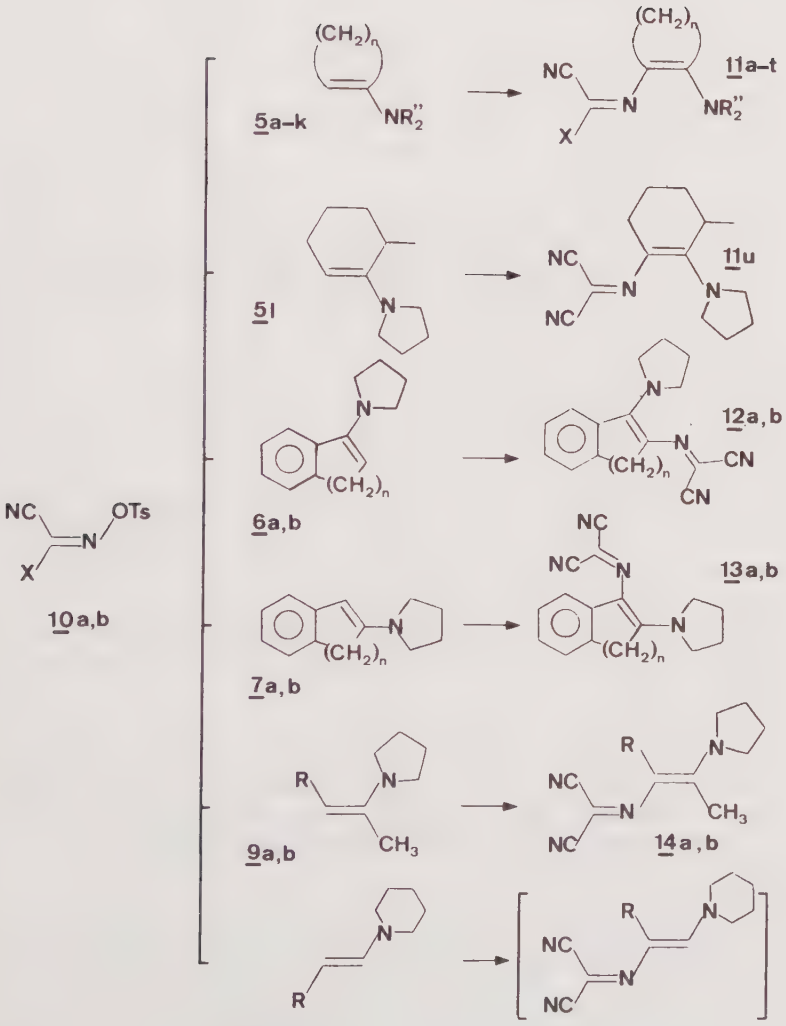
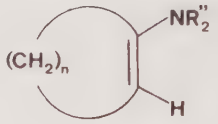


TABLEAU III

Déplacements chimiques δ (en ppm) des protons vinyliques des ènamines cyclaniques dans $CDCl_3$.



n \ NR"2	-N	-N	-N O
3	4,0	4,35	
4	4,25	4,55	4,63
5	4,5	4,8	4,9
6	4,1	4,55	4,5

On constate pour une même amine la position défavorable occupée par le cycle à sept maillons et d'autre part pour une même cétone le déplacement vers les champs forts du proton vinylique des pyrrolidino-ènamines. Ce déplacement est en accord avec le postulat de Brown (45) qui déclare la formation d'une double liaison exocyclique (cf. formule mésomère du schéma I) plus favorable dans un cycle à cinq maillons que dans un cycle à six.

Les déplacements chimiques indiqués dans le tableau III sont effectivement en bonne corrélation avec la réactivité des ènamines comme le montre l'expérience; les aza-2 diènes cyclopenténiques 11c-g se forment plus facilement et avec de meilleurs rendements que le dérivé de cycloheptène 11n.

Des limites de cette synthèse se dégagent lorsqu'on engage des ènamines portant des substituants (phényle, carbonyle, ...) désactivant la position β. La condensation avec les oximes tosylés devient alors difficile, voire irréalisable. Ainsi les ènamines dérivées d'acetylacé-

tate d'éthyle 9a ou d'acétylacétone 9b ne se condensent qu'avec 30 à 40% de rendement (22)

9 a b

a: R = $COOC_2H_5$

b: R = $COCH_3$

14 a b

Mais les ènamines 15, obtenues par addition d'amines sur des dérivés acétyléniques ne se condensent plus.

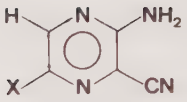
15 a-c

15	R	R'	NR"$_2$	Réf.
a	H	$COOCH_3$	Py	(47)
b	H	CNO	DEA	(50,59)
c	$COOCH_3$	$COOCH_3$	DMA	(47)

(Py: pyrrolidino; DEA: diéthylamino; DMA: diméthylamino)

Cette différence de réactivité peut résulter de l'absence de l'effet inductif +I du groupe méthyle fixé en α de l'amine (15 a et b) et à fortiori d'une désactivation supplémentaire dans l'aza-2 diène 15c.

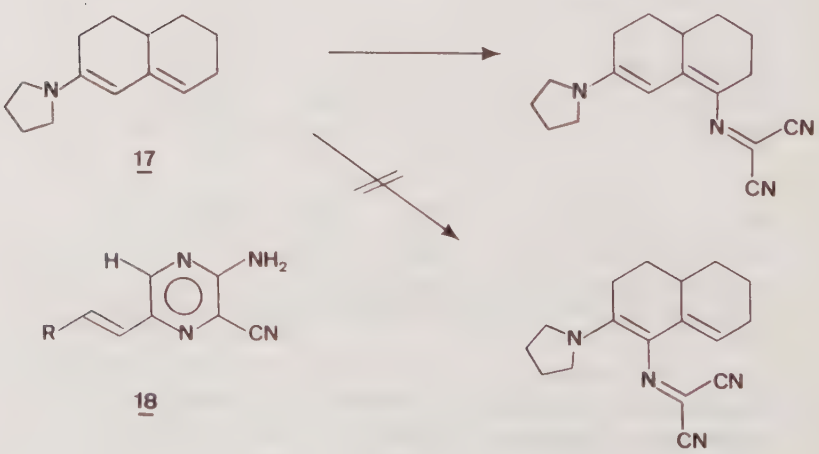
Il ne nous sera donc à priori pas possible d'obtenir par synthèse directe des pyrazines 16 portant un groupe fonctionnel en position 6 et non substitué en position 5.



16

Ces pyrazines seraient d'importantes synthones pour l'accès aux ptéridines de la série folique (57).

Il est également impossible d'obtenir par synthèse directe des aza-2 diènes portant un groupe vinyle en position 6. En effet, la condensation des oximes tosylés sur la diènamine 17 (35) a lieu en position δ et non en β (51) malgré une densité électronique plus faible (52). Dans ce cas, le facteur stérique ou l'obtention d'une structure conjuguée plus importante (pas d'épi-conjugaison) déterminent le produit réactionnel.



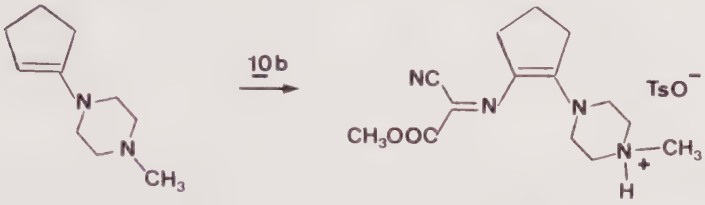
17

18

L'accès aux vinyl-pyrazines 18, prédécesseurs potentiels de biptérine et de substances analogues (20), est donc interdit.

Cette discussion non exhaustive nous montre l'influence de la nature du substituant fixé en β du groupe amine sur la facilité d'obtention des aza-2 diènes et donc des pyrazines.

Avant de clore ce sous-chapitre remarquons le cas intéressant constitué par la synthèse de l'azadiène 11g.



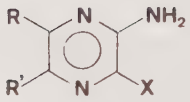
11g

L'addition d'une base supplémentaire (22) est en effet rendue superflue par la présence d'un 2ème groupe amine et la réaction s'effectue avec un bon rendement, le sel précipitant dans le milieu réactionnel. Cet emploi de dérivés de N-méthyl-piperazine nous permet ainsi d'obtenir des aza-2 diènes plus solubles en milieu polaire et ainsi, entre autres, aptes au screening pharmacologique.

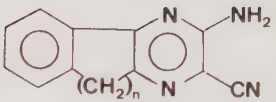
II - CYCLISATION DES AZA-2-DIENES

Il y a à priori plusieurs possibilités de choix de l'amine secondaire de l'azadiène; nous venons de voir que dans la synthèse de l'azadiène on a intérêt à engager une pyrrolidino-énamine, mais que pour la transamination un reste morpholine s'avère plus intéressant (Chap. I). Souvent c'est ce deuxième point qui est plus important et nous avons donc en général choisi les morpholino-azadiènes sauf dans les cas particuliers où les ènamines correspondantes n'étaient pas connues.

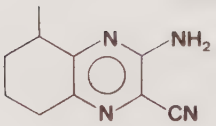
A partir de ces azadiènes nous avons accédé par un traitement à l'ammoniac aux pyrazines 19 à 22 sans isolement des produits de transamination intermédiaires. (§ 3B de la partie expérimentale du Ier chapitre).



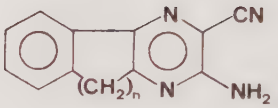
19



20



22



21

Azadiène de départ	Pyrazine	R	R'	n	X
11 a	19 a	$-(CH_2)-_3$			CN
11 h	19 h	$-(CH_2)-_4$			CN
11 i	19 i	$-(CH_2)-_4$			$COOCH_3$
11 p	19 p	$-(CH_2)-_5$			CN
11 r	19 r	$-(CH_2)-_6$			CN
11 s	19 s	$-(CH_2)-_6$			$COOCH_3$
12 a	20 a	-	-	1	
12 b	20 b	-	-	2	
13 a	21 a	-	-	1	
13 b	21 b	-	-	2	
14 a	19 x	CH_3	$COOC_2H_5$	-	CN
11 u	22				

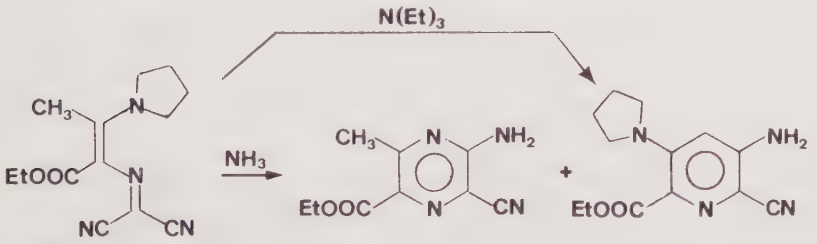
Remarquons que les dérivés cyclohexaniques 19h,i sont des produits de départ originaux dans les synthèses d'alloxazines (53). Le tableau IV rassemble toutes les données opératoires et physiques concernant ces pyrazines 19 - 22. L'examen de ce tableau appelle des remarques et des compléments d'information.

Nous voyons que la facilité de cyclisation des azadiènes cyclaniques dépend fortement de la grandeur du cycle. Le dérivé de cyclopentane est ainsi obtenu avec un rendement médiocre dû à la tension introduite par ce cycle. L'annellation est beaucoup plus aisée dans les dérivés de cyclo-hexane, -heptane et -octane.

Ces cycloalcénopyrazines forment une série originale de dérivés hétérocycliques.

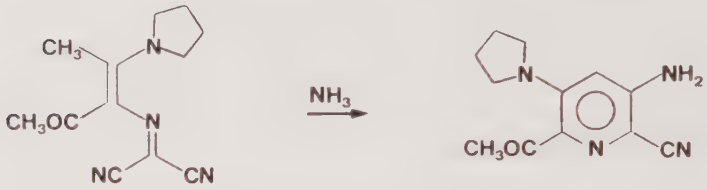
Comme dans le chapitre précédent, on constate que les aza-2 diènes dinitriles fournissent des rendements plus élevés en pyrazines que les dérivés nitrile-esters.

Nous remarquons également que le rendement en pyrazine est modeste ou quasiment nul lorsque nous engageons dans la transamination des aza-2 diènes dérivés d'acétylacétate d'éthyle 14a ou d'acétylacétone 14b. Ces rendements s'expliquent par une autre possibilité de cyclisation décrite par Schoeni (54). Ce dernier a montré qu'en présence de triéthylamine l'azadiène 14a était transformé quantativement en pyridine 23. Après traitement à l'ammoniac nous avons montré que la forme prédominante est la pyrazine 19x, accompagnée de la pyridine 23.



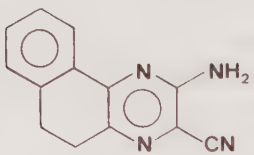
14a 19x 23

Par contre, lorsqu'on remplace le groupe ester par un groupe cétonique, c.à.d. un groupe électroattracteur plus puissant on isole après traitement ammoniacal exclusivement la pyridine 24 déjà obtenue (54) par Schoeni après cyclisation de l'azadiène 14b par la triéthylamine.

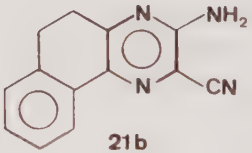


14b 24

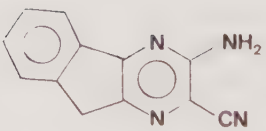
Nous voyons ainsi apparaître de nouvelles limites de notre synthèse. Par contre, elle permet l'accès univoque d'isomères tels les dérivés de diaza-1,4 fluorène 20a et 21a ou de dihydro-9,10 diaza-1,4 phénanthrène 20b et 21b.



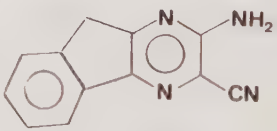
20b



21b

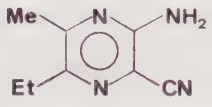


20a

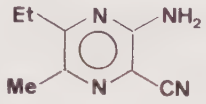


21a

Ces exemples ne sont pas limitatifs et on devrait entre autres accéder suivant un schéma analogue à l'aide des ènamines isomères dérivées de pentanone -2 et -3 (55) aux pyrazines 25 et 26.

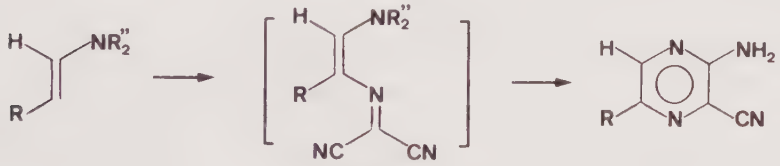


25



26

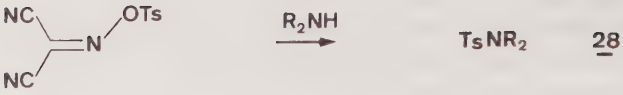
Un autre intérêt de cette synthèse réside en l'emploi d'ènamines dérivées d'aldéhydes aliphatiques 8. On obtient ainsi par l'intermédiaire d'azadiènes 26, non isolés, les alkyls-6 pyrazines 27 qui sont également des synthones dans les voies d'accès à des ptéridines déjà étudiées (56). Les conditions opératoires et les données physiques sont reportées dans le tableau IV. Les rendements médiocres n'ont pas été optimalisés.



8a,b 26 27a,b

8 (Réf.)	27 (Réf.)	R	NR''_2
a (61,62)	a (18)	CH_3	NC_5H_{10}
b (61)	b -	C_2H_5	NC_5H_{10}

Ils s'expliquent, en partie, par la purification difficile des ènamines 8, qui sont difficilement séparées des amines de départ qui les accompagnent. Or on sait (58) que ces amines résiduelles attaquent l'oxime sur l'atome de soufre du groupe tosyle pour conduire aux paratoluènesulfonamides 28. Ces substances ont effectivement été isolées.



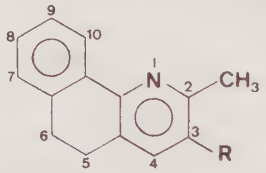
28

Propriétés physiques des amino-pyrazines

Seules les propriétés spectroscopiques méritent quelques rapides commentaires.

En spectroscopie I.R. nous observons à une exception près trois bandes d'absorption situées respectivement autour de 3400, 3300 et 3200 cm^{-1} relatives au groupe NH_2. La position de l'absorption du groupe nitrile est très stable à 2220 - 2230 cm^{-1}.

En spectroscopie de R.M.N. nous remarquons comme pour les aza-2 diènes correspondants l'équivalence fortuite des déplacements chimiques δ des groupes méthylènes cyclo-aliphatiques des dérivés de tétralones 20b et 21b. Des résultats analogues ont été relevés pour les dihydro-aza-phénanthrène 29.(60)



29

En spectroscopie U.V. les pyrazines 20 et 21 dérivées d'indanones et de tétralones présentent un effet bathochrome (Δ λ ≃ 20nm) par rapport aux autres pyrazines dû à l'extension de la conjugaison. Leur coefficient d'extinction moléculaire est également exalté.

Conclusions

Dans ce chapitre nous avons montré les limites de la nouvelle synthèse d'amino-pyrazines que nous proposons.

Par ailleurs nous avons également pu démontrer l'intérêt de cette méthode qui réside dans la variété des pyrazines accessibles:

- alkyl- et aryl- pyrazines,
- cycloalcénopyrazines (apparemment sans limitation),
- diaza- fluorènes et -phénanthrène. Ces exemples de dérivés benzocycloalcanones ne sont pas limitatifs.

A cette énumération s'ajoutent d'autres possibilités qui n'ont pas encore été examinées.

Nous voyons donc que cette synthèse possède un spectre d'application étendu, amputé toutefois des restrictions dont nous avons donné un aperçu.

TABLEAU II

Aza-2 diènes 11 - 13

	Données opératoires				I.R. (cm^{-1})			R.M.N. (4) 37°		
(1)	T°c	t(h)	Rdt. %	F°c (2)	CN	CO	C=C	Solv. (3)	$CH_2C=$	OCH_3
11c	0°	4	88	143	2190 2170	-	1610	A	2,7 (t,2) 3,0 (t,2)	-
11d	0°	4	96	156	2180	1680	1610	A	2,65(t,2) 3,05(t,2)	3,8 (s,3)
11e	0°	4	96	177	2190 2170	-	1615	A	2,65(t,2) 3,0 (t,2)	-
11f	0°	4	83	173	2175	1695	1620	A	2,65(t,2) 3,05(t,2)	3,75 (s,3)
11g	0°	4	76	221	2190	1690	1605	B	2,8 (m,4)	3,7 (s,3)
11l	25°	6	97	143	2200 2170	-	1565	A	2,7 (m,4)	-
11m	25°	6	95	136	2170	1675	1560	A	2,6 (m,2) 2,9 (m,2)	3,75 (s,3)
11n	25°	12	14	121	2180 2160	-	1580	A	2,75 (m,4)	-
11o	25°	12	73	142	2180 2160	-	1570	A	2,75 (m,4)	-
11p	25°	12	53	132	2175	1680	1565	A	2,75 (m,4)	3,75 (s,3)
11q	25°	12	78	121	-	-	-	A	2,8 (m,4)	-
11r	25°	12	70	111	-	-	-	A	2,8 (m,4)	3,8 (s,3)
11s	25°	12	59	137	-	-	-	A	2,8 (m,4)	-
11t	25°	12	88	144	2170	1705	1575	A	2,85 (m,4)	3,8 (s,3)
11u	25°	12	72	154	2200 2170	-	1570	A	2,75 (m,3)	-
12a	25°	12	82	210	2200 2175	-	1570	A	4,05 (s,2)	-
13a	25°	12	76	200	2200 2175	-	1620	-	-	-
13b	25°	12	72	154	2200 2170	-	1570	A	2,75 (s,4)	-

(1) Les analyses C, H, N sont mentionnées en fin de thèse.

(2) Solvant de recristallisation: MeOH ou EtOH.

(3) Solvant de R.M.N.; A: $CDCl_3$; B: DMSO d_6.

(4) En R.M.N. les résultats sont présentés de façon suivante: δ (multiplicité, intégration). Multiplicité: s = singulet, t = triplet, m = multiplet.

TABLEAU IV

Amino-pyrazines 19, 20, 21, 22, 27

	Conditions opératoires			F°c (3)	I.R. (cm^{-1})			R.M.N. δ en ppm (5)				U.V.		
	T°c (1)	t(h)	Rdt % (2)		δNH_2	δCN	δCOOR	Solv. (4)	Py-H	Py-CH	)-CH ester	Solv. (6)	λ(nm)	ε
22	25	16	72	181	3400 3330 3220	2220	-	B		2,65 (m,3)	-	E	358	8800
19a	25	16	6,5	224	3400 3300 3180	2220	-	B	-	2,85 (m,4)	-	M	363	8230
19h	25	0,2	84	208	3420 3335 3200	2240	-	B	-	2,75 (m,4)	-	M	358	8820
19i	25	24	49	156	3480 3330	-	1690	A	-	2,8 (m,4)	3,9 (s,3)	E	364	8700
19p	25	16	68	187	3420 3350 3190	2230	-	A	-	2,9 (m,4)	-	M	352	8726
19r	25	4	98	206	3400 3330 3200	2230	-	B	-	2,8 (m,4)	-	M	354	8830
19s	25	16	52	169	3480 3350	-	1695	A	-	2,9 (m,4)	4 (s,3)	E	362	9400
20a	25	48	90	286	3400 3320 3200	2220	-	B(*)	-	2,94 (s,2)	-	M	384	15050
20b	25	48	56 *	241	3420 3320 3200	2225	-	B	-	2,97 (s,4)	-	M	387	16380
21a	25	48	67	257	3400 3330 3200	2230	-	B	-	3,28 (s,2)	-	E	394	3100
21b	25	48	81	247	3410 3340 3200	2235	-	B	-	2,95 (s,4)	-	E	381	10700
19x	25	16	50	191	3400 3350 3170	2230	1715	A	-	2,75 (s,3	4,4 (q,2)	M	346	8950
27a	25 (0)	24	8,5*	171,6	3440 3330 3230	2220	-	B	8,2 (s,1)	2,35 (s,3)	-	M	358	6062
27b	25 (0)	24	21 *	154	3420 3340 3230	2220	-	A	8,05 (s,1)	2,72 (q,2)	-	E	358	6000

(1) Température à laquelle a été effectuée la réaction de transamination. Entre parenthèse, T° relative à la synthèse de l'azadiène lorsque celui ci n'est pas isolé.

(2) Rendement de la réaction calculé par rapport:
à l'azadiène,
* à l'oxime tosylé.

(3) Solvant de recristallisation MeOH ou EtOH.

(4) Solvant de R.M.N.:
A: $CDCl_3$; B: DMSO d_6.

(5) R.M.N. effectuée à 37° sauf (*) à 95°.

(6) Solvant de spectroscopie U.V.:
E: éthanol;
M: méthanol.

PARTIE EXPERIMENTALE

A) Méthodes générales:

- voir au chapitre I -

B) Synthèses:

1) Aza-2 diènes 11 - 13:

Les aza-2 diènes 11 - 13 originaux ont été préparés selon la méthode décrite par Schoeni (22).

Les synthèses des ènamines de départ sont reportées dans le tableau I. Remarquons qu'il faut engager pour les dérivés nitrile-ester le double de la quantité stoechiométrique en ènamine à l'exclusion de toute autre amine additionnelle en vue d'éviter la formation de produits d'isomérisation.

Propriétés physiques de ces aza-2 diènes:

Les aza-2 diènes 11, 12, 13 présentent des caractéristiques physiques analogues (sauf 11g) à celles des aza-2 diènes déjà connus (22)

Certains (principalement ceux dérivés de l'oxime tosylé du malonitrile-ester) s'altèrent dans le temps.

Remarquons en spectroscopie I.R. l'influence de la nature du cycle sur la position de la bande attribuée à la vibration de la liaison double C = C possédant forcément une configuration Z. Cette bande d'absorption subit un déplacement hypsochrome de 20cm^{-1} environ lorsqu'on passe des dérivés de cyclohéxène, -heptène et -octène à ceux de cyclopentène.

Les positions des pics caractéristiques en spectroscopie de R.M.N sont reportés dans le tableau II. On voit que le pont méthylène est très bien résolu pour les dérivés cyclopenténiques: les groupes méthylènes fixés sur la double liaison et situés à 2,7 et 3 ppm (δ) se présentent chacun sous forme d'un triplet. La constante de couplage avec les protons du troisième groupe méthylène est toujours de 7,5 H_z. On

remarque également que les deux groupes méthylènes du dérivé de tétralone 13b possèdent des déplacements chimiques identiques comme l'indique la présence d'un seul pic.

2) Amino-pyrazines 19 - 22:

Ces pyrazines ont été obtenues selon la synthèse décrite dans la partie expérimentale du chapitre précédent (§ 3 B).

3) Amino-pyridine 24:

A 2.10^{-2} mole d'aza-2 diène 14b dissous dans du chlorure de méthylène sec on ajoute 6.10^{-2} moles d'ammoniac sous forme de solution méthanolique. Après 12 heures de réaction et distillation sous pression réduite des solvants on récupère la pyridine 24 (Rdt = 63%) F (CH_3OH) = 214° F (litt,54) = 208°

4) Amino-pyrazines 27a,b:

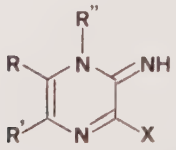
A $1,8.10^{-2}$ mole d'oxime tosylé 10a dissous dans du chlorure de méthylène sec (100ml) on ajoute à 0°C, sous agitation, $1,9.10^{-2}$ mole d'énamine 8a,b et $1,9.10^{-2}$ mole de pyridine sèche. Après 12 heures de réaction on lave cette solution à l'eau puis on décante et sèche la phase organique à la driérite. On effectuera directement la transamination sur cette solution. Après 12 heures supplémentaires, on chasse les solvants et l'excès d'ammoniac sous pression réduite et on précipite la pyrazine par refroidissement à - 30°C de l'huile obtenue. On purifie ces pyrazines par recristallisation dans l'éthanol ou par sublimation.

CHAPITRE III

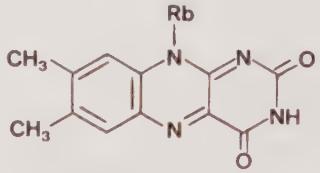
TRANSAMINATION PAR LES AMINES PRIMAIRES ET SECONDAIRES

INTRODUCTION

Dans les chapitres précédents nous avons toujours effectué les réactions de transamination par l'ammoniac. Or nous allons voir que le schéma réactionnel proposé est également valable lorsqu'on engage des amines primaires. Celles-ci conduisent aux alkyl-1 pyrazonimines 1 ou à leurs produits d'évolution. La structure de ceux-ci dépend principalement de la nature des restes R, R' et R", de la température et du solvant.



1



2

Rb = ribityl

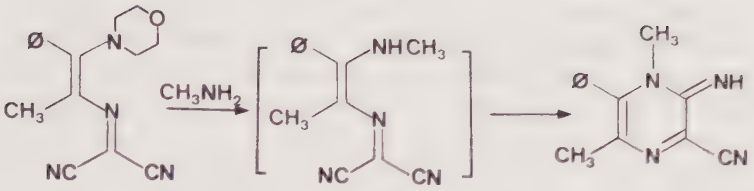
Ces structures 1 sont intéressantes par leur contribution au squelette hétérocyclique de certains produits naturels et plus particulièrement à celui de la riboflavine 2 dont l'intérêt biologique est considérable (63).

Par ailleurs, lorsqu'on remplace les amines primaires par des amines secondaires la cyclisation du dérivé transaminé n'est plus possible et la réaction revient à un simple échange du reste amine de l'aza-2 diène.

A) TRANSAMINATION PAR LES AMINES PRIMAIRES.

1) Amines monofonctionnelles:

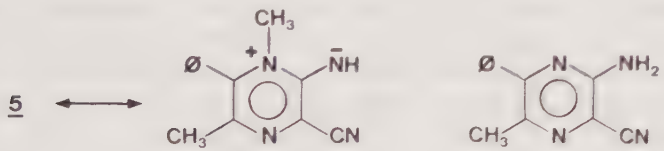
Lorsqu'on oppose l'azadiène 3 de formule brute $C_{16}H_{16}N_4O$ (en solution $CHCl_3$/MeOH à 20°) à la méthylamine on récupère avec un rendement pratiquement quantitatif un composé de formule $C_{13}H_{12}N_4$ correspondant formellement au remplacement d'un groupe morpholine par un groupe méthylamine.



3 4 5

A priori la substance obtenue pourrait être l'azadiène 4, produit d'addition-élimination, ou la méthyl-1 pyrazonimine 5 provenant de la cyclisation du précédent. Un examen détaillé des propriétés spectroscopiques (Tableau IV, partie expérimentale) permet de démontrer, sans ambiguïté, la structure cyclique 5 du produit isolé après transamination.

Ainsi en spectroscopie I.R. on n'observe qu'une seule absorption de type C ≡ N située à 2230cm^{-1}. Cette position de l'absorption, comparable à celle du groupe nitrile de la pyrazine 7 non substituée sur l'azote, confirme le caractère aromatique de la structure 5 illustré par la formule mésomère 6.



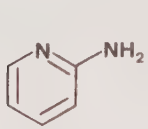
6 7

νCN: 2230 cm^{-1} νCN: 2240 cm^{-1}

L'intensité faible de l'absorption du groupe nitrile est également en faveur de la structure cyclique 5 étant donné la position α du groupe imine. Par contre une structure 4 devrait conduire à deux absorptions dans la région 2200-2160cm^{-1} relatives aux deux groupes nitriles (22).

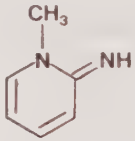
Dans la région 3500 - 3300cm^{-1} nous ne relevons qu'une seule absorption correspondant à une vibration N - H. L'intensité faible de cette absorption et sa position (3320cm^{-1}) indiquent d'après Angyal (64) et Goulden (65) la présence d'un groupe imine.

L'absorption relevée à 437nm en spectroscopie U.V. n'est guère compatible avec une structure 4 qui devrait absorber entre 450 et 460 nm (cf. Tableau I du 1er chapitre et réf. 22). De plus l'absorption molaire de 6700 est très différente de celle des aza-2 diènes ($\varepsilon \simeq 35000$). Par ailleurs on remarque que l'effet bathochrome présenté par 5 envers la pyrazine 7 correspondante (λmax = 366nm) se retrouve en série pyridine entre l'amino-pyridine 8 et la pyridonimine 9 (66).



8

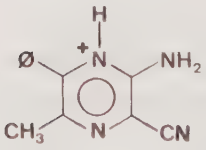
λ max = 294 nm



9

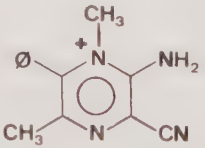
λ max = 357 nm

Une preuve supplémentaire de la structure cyclique est fournie par la spectroscopie U.V. en milieu acide. Le composé 5 conduit à une absorption à 378nm analogue à celle mesurée pour le cation pyrazinium issu de la pyrazine 7 et dont on postule la structure 7H (67). En milieu acide, la protonation a donc lieu sur l'azote de la fonction imine pour conduire au cation pyrazinium 10.



7H

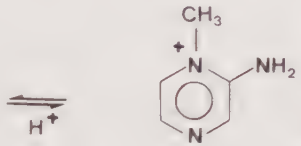
λ max = 378 nm



10

λ max = 378 nm

Notons qu'en milieu aqueux à la concentration (10^{-5} mole/l) utilisée en spectroscopie U.V. l'absorption observée se situe également à 378nm; il est vraisemblable que dans ce milieu nous avons le même cation 10 provenant de l'hydrolyse de l'imine 5. Ce comportement de la pyrazonimine rejoint celui de la pyridonimine 9 (64). L'effet hypsochrome de 56nm enregistré lors du passage de la pyrazonimine 5 au cation pyrazinium 10 est pratiquement identique à celui relevé en série pyridine entre la méthyl-pyridonimine 9 et le cation pyridinium correspondant 11 (64).

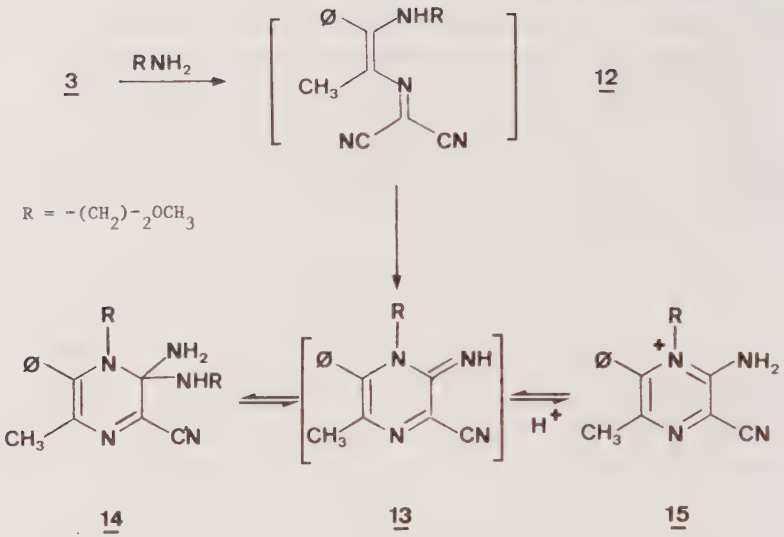


9 ⇌ 11 (Δ λ = - 54nm)

(λ max = 303 nm)

Toutes ces données spectroscopiques permettent donc une attribution de structure sans ambiguïté.

Lorsqu'on engage dans la transamination une amine primaire peu volatile on isole un dérivé résultant d'une réaction de deux moles d'amine. La transamination par l'amino-1 méthoxy-2 éthane conduit ainsi exclusivement au produit d'addition 14 avec un rendement d'environ 70%. On peut donc postuler une addition réversible de l'amine sur la fonction imine de la pyrazonimine 13, non isolée, formée intermédiairement. En milieu acide l'équilibre est déplacé vers l'imine 13 qui conduit par protonation au cation pyrazinium 15.



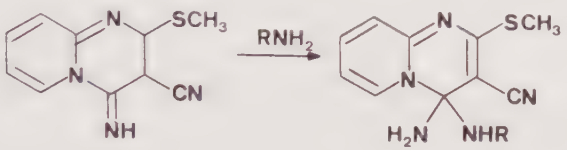
L'engagement d'un seul équivalent d'amine a pour unique conséquence de conduire à une chute du rendement en 14 (27%) et non de permettre d'isoler la pyrazine intermédiaire 13.

L'attribution de la structure 14 a été effectuée sur la base de l'analyse élémentaire et des propriétés spectroscopiques. En spectroscopie I.R. le groupe nitrile présente une absorption à 2175cm^{-1} comparable à celle des aza-2 diènes et très différente de celle de la pyrazonimine. L'intensité de cette absorption C ≡ N est nettement plus forte que celle relative au groupe C ≡ N de la pyrazonimine 5. De plus nous observons deux bandes d'absorption assez intenses à 3370 et 3230 cm^{-1} que nous pouvons attribuer à un groupe NH_2. Par ailleurs en spectroscopie de R.M.N. nous remarquons deux pics correspondant aux 6 protons des deux groupes méthoxy. Les dérivés de dihydro-1,2 pyrazine n'ont guère été étudiés en spectroscopie U.V. et une corrélation sérieuse est donc difficile. Aussi l'absorption en milieu éthanolique à 328nm du composé 14 ne permet-elle aucune conclusion relative à sa structure. Mais sa nature cyclique de dérivé de pyrazine découle de

l'étude U.V. menée en milieu acide. L'absorption à 379nm nous indique l'existence d'un cation pyrazinium 15 (analogue au cation 10).

Toutes ces données confirment donc la structure 14.

Des réactions semblables d'addition d'amines ont été récemment décrites en série benzo-pyrimidine. Kobayashi et Coll (68) ont ainsi pu isoler les dérivés 16.



($\nu CN \simeq 2220 cm^{-1}$) **16** ($\nu CN \simeq 2200 cm^{-1}$)

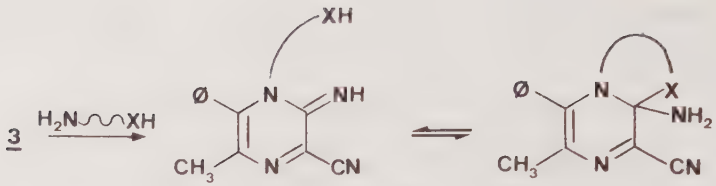
R = $-(CH_2)-_2OH$

= $CH_2 - \emptyset$

En spectroscopie I.R. on voit que les groupes nitriles sont également déplacés vers les faibles nombres d'ondes.

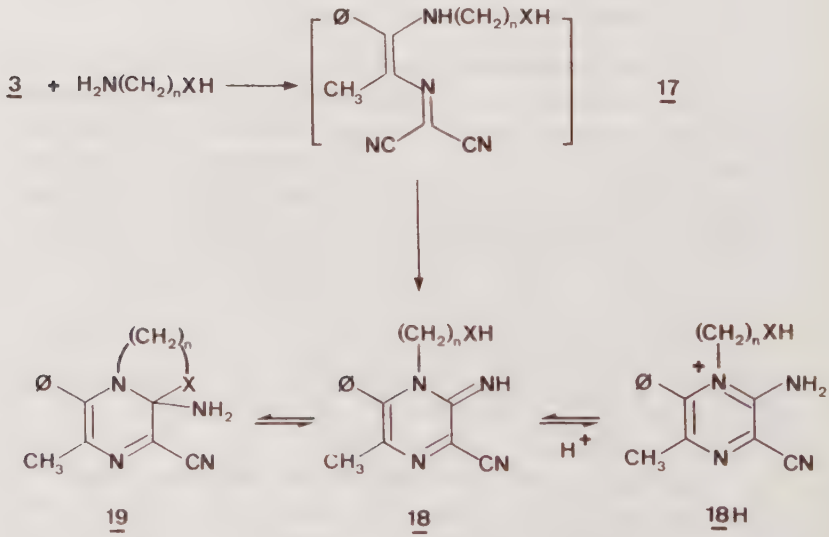
Il faut se demander pourquoi aucun produit d'addition de type 14 n'a été isolé dans le cas du traitement par la méthylamine. On pourrait penser que le traitement du produit réactionnel (distillation sous pression réduite des solvants) provoque un déplacement de l'équilibre (imine - produit d'addition) vers la pyrazonimine. Mais on peut également incriminer la différence de pouvoir nucléophile (donc en partie de disponibilité du doublet libre) des deux amines concernées. On peut donc admettre que l'amine la plus basique (CH_3NH_2, pKa = 10,65; $H_2N-(CH_2)-_2OCH_3$, pKa = 9,89 (69)) atténue le plus le caractère électrophile du carbone du groupe imine de la pyrazonimine. Celle-ci connaîtrait donc une stabilisation plus importante (donc une réactivité moindre) par conjugaison.

Ce genre de réaction d'addition, loin de limiter l'intérêt de cette transamination, nous permet d'envisager des annellations entre les positions 1 et 2 du noyau pyrazine (Schéma 1). Pour cela il suffit alors d'engager une amine portant un deuxième groupe nucléophile.



2) Amines bifonctionnelles:

Lorsqu'on effectue la transamination par une amine primaire possédant un deuxième groupe nucléophile XH on obtient par l'intermédiaire de la forme amino 17, non isolée, soit la pyrazonimine 18, le dérivé de dihydro-1,2 pyrazine 19 ou encore le mélange de ces deux.



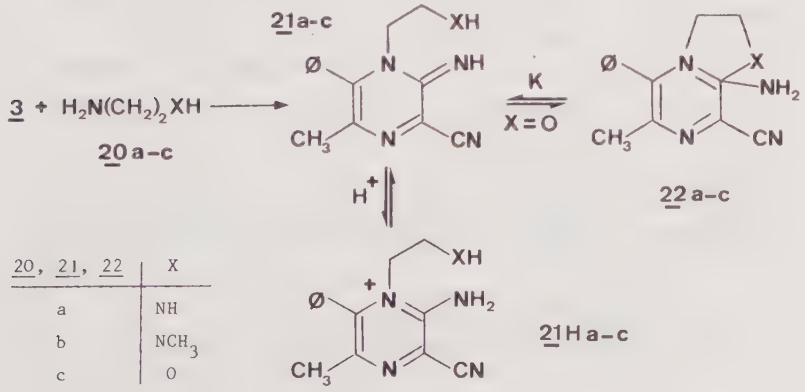
Nous allons étudier l'influence de la longueur de la chaîne hydrocarbonée (c.à.d. le facteur n), de la nature du groupe XH, de la température et du solvant sur la distribution des structures isomères 18 et 19. Celles-ci sont manifestement en équilibre, puisqu'en milieu acide, aussi bien les structures imino- que 1,2 dihydro- pyrazine se retrouvent sous forme de cation pyrazinium 18H (absorption à 378nm). L'attribution de structure se fera sans ambiguïté grâce aux données I.R. et U.V. très distinctes. Le tableau I nous rappelle les caractères spectroscopiques les plus significatifs.

TABLEAU I

	Structure 18 (type pyrazonimine 5)	Structure 19 (type dihydro -1,2 pyrazine 14)	Etat
ν C≡N	≃ 2220 cm^{-1} (f)	2175 cm^{-1} (F)	Solide
ν NH	≃ 3320 cm^{-1} (f)	2-3 bandes; 3400-3100cm^{-1}	Solide
λ max	437 nm	328 nm	Solution

a) Dérivés d'éthylène-amine n = 2:

La transamination par les dérivés d'éthylène-amine 20a-c conduit à des substances résultant d'une substitution du groupe morpholine de l'azadiène 3 par l'amine engagée. A l'état solide ces dérivés possèdent manifestement les structures cycliques 22 a - c (cf. absorptions I.R. ν CN: 2150 - 2180 cm^{-1} et ν NH 2 - 3 bandes de 3400 à 3100 cm^{-1}).



20, 21, 22	X
a	NH
b	NCH_3
c	O

En solution l'absorption la plus intense dans le domaine 300-450 nm se situe entre 330 et 350 nm. Apparemment la structure cyclique prédomine largement et seul le produit de transamination par l'éthanolamine (X = O) contient un peu de forme ouverte pyrazonimine 21c.

Dans ce cas, une étude, menée conjointement en spectroscopie U.V. et de R.M.N., montre que l'équilibre (21c ⇌ 22c) dépend de la nature du solvant et de la température. Dans le chloroforme on observe ainsi sur le spectre R.M.N. l'apparition d'un deuxième groupe méthyle dont l'intensité varie en fonction du temps après la mise en solution du produit. La même observation peut être effectuée pour le signal correspondant au groupe phényle (1 pic au temps t=o pour la structure 22c auquel s'ajoute ultérieurement un signal complexe composé de deux massifs du dérivé 21c). Après quelques jours un équilibre est atteint. En spectroscopie U.V., dans le même solvant, un développement parallèle de l'absorption à 436 nm apparaît sur la solution fraîche. Compte tenu de l'évolution du système de la forme cyclique 22c au temps t=o vers un équilibre avec la forme ouverte 21c, l'attribution des signaux méthyles ne pose pas de problèmes et la différence de déplacement chimique de ces signaux permet même une évaluation de la constante K à l'équilibre. Le tableau II fournit ce rapport pour les solvants chloroforme, acétone et D.M.S.O.. On peut noter l'absence de forme ouverte dans les solvants polaires.

L'influence de la température sur cet équilibre a été étudiée en spectroscopie de R.M.N. dans le DMSO d_6 entre 37 et 150°C. Le tableau II donne le résultat de cette étude; il est entendu que nous avons vérifié la réversibilité du système en mettant en évidence la disparition du deuxième signal méthyle lors du retour à la température initiale 37°C.

TABLEAU II

Variation de $K = \frac{[\ 22c\ ]}{[\ 21c\ ]}$ en fonction du solvant et de la température.

Solv. / T	DMSO	CD_3COCD_3	$CDCl_3$
37°	∞	16,7	2
100°	7,1	-	-
120°	3,5	-	-
150°	2,3	-	-

On constate donc que la forme dihydro-1,2 pyrazine 22c est thermodynamiquement plus favorisée que la structure pyrazonimine 21c.

L'équation $\Delta G^\circ_T = \Delta H^\circ_T - T\Delta S^\circ_T = - RT \ln K$ montre que la valeur $- T\Delta S^\circ_T$ doit être positive, ce qui implique une entropie plus faible du système cyclique 22c ($\Delta S^\circ_T < o$). Aux températures élevées on constate donc une augmentation en concentration de la structure ouverte. Par ailleurs, la prépondérance de la structure cyclique est due à une différence d'enthalpie favorable à cette dernière. ($\Delta H^\circ_T < o$). L'explication de cette différence semble complexe; les différences d'enthalpies de formation de liaison seraient à elles seules favorables à une structure ouverte (ΔH°_f = 11kcal pour X = O et 7kcal pour X = NH*). Par conséquent il faut admettre l'intervention d'autres facteurs énergétiques (conjugaison dans la forme cyclique, caractère dipolaire, associations avec le solvant, grandeur du cycle, etc...) qui sont évidemment difficiles à évaluer. En admettant en première approximation que cette stabilisation énergétique de la forme cyclique est la même quelle que soit la nature de l'atome X, la différence des ΔH°_f entre X = O et X = NH permet de comprendre pourquoi les systèmes azotés se retrouvent uniquement sous forme cyclique.

L'évolution du spectre U.V. de 22c dans le chloroforme permet de calculer facilement l'absorption molaire ε_o de la forme ouverte 21c.

Evolution du spectre U.V. de 22c

λmax		329 nm	436 nm
t=0 h	D_o	1,611	0
t=24 h	D_{24}	1,459	0,171

(D_o et D_{24} sont les différentes densités optiques à t=0h et 24h)

Soit C_i la concentration initiale ($2{,}91.10^{-4}$M/l) en dérivé 22c, C_f la concentration en 22c et C_o en 21c après 24 heures. Si ε_f est l'absorption molaire de la forme cyclique 22c ($\varepsilon_f = D_o^{329}/Ci$) on peut écrire les équations I et II suivantes:

* ΔH°_f = différence d'enthalpie de formation des liaisons entre les structures cycliques et ouvertes.

$$C_f = \frac{D_{24}^{329}}{\varepsilon_f} \qquad (I)$$

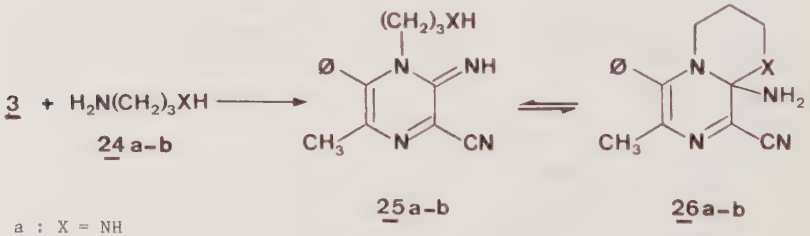
$$\varepsilon_o = \frac{D_{24}^{436}}{C_i - C_f} \qquad (II) \quad C_o = C_i - C_f$$

Tout calcul fait on trouve une absorption molaire ε_o de 6330 pratiquement identique à celle de l'homologue supérieur 25b isolé exclusivement après transamination par la propanol-amine (cf. (b)).

Rappelons qu'en milieu acide ces dérivés 22 se présentent sous leurs formes ouvertes protonées 21H (λ max ≃ 378 nm). En R.M.N. l'enchainement $-CH_2$ $-CH_2-$ mal résolu en milieu chloroforme se présente en milieu acide sous forme de deux triplets (cf. 22c, Tableau IV).

b) Dérivés de propylène-amine n = 3:

L'influence du groupe XH sur la structure des produits réactionnels est particulièrement nette lorsqu'on engage des dérivés de propylène-amine tels le diamino-1,3 propane 24a et l'amino-3 propanol 24b



a : X = NH

b : X = O

Après transamination par le diamino-1,3 propane nous isolons exclusivement le dérivé cyclisé 26a. Toutefois en solution alcoolique celui-ci est en équilibre avec la forme ouverte 25a présente à l'état de traces mises en évidence par spectroscopie U.V. (λ max ≃ 430 nm). Notons que cette absorption à 430nm n'apparaît qu'après plusieurs jours; l'équilibre est donc très lent à s'établir.

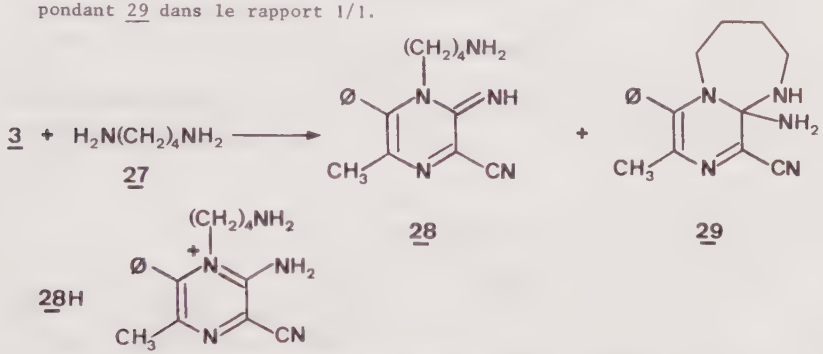
L'amino-3 propanol ne permet d'isoler que la seule forme ouverte 25b identifiée en solution par son spectre U.V. (λ max = 436 nm) et à

l'état solide par son absorption C≡N à 2230cm^{-1}. Aucun équilibre n'a été observé.

Toutes les données opératoires et spectroscopiques relatives à ces dérivés sont rassemblées au tableau IV.

c) Dérivés de butylène-amine n = 4:

Le diamino-1,4 butane 27 conduit à un mélange réactionnel solide composé de la pyrazonimine 28 et du dérivé dihydro-1,2 pyrazine correspondant 29 dans le rapport 1/1.



Ces isomères structuraux possèdent des solubilités très différentes et la séparation des deux produits est relativement aisée. Ils sont alors purifiés par recristallisation rapide sans isomérisation apparente ce qui implique une équilibration lente. Les propriétés spectroscopiques, très différentes, permettent une attribution de structure sans problèmes (cf. tableau IV).

En milieu acide les isomères 28 et 29 présentent un spectre U.V. identique (λ max = 378 nm) attribué au cation pyrazinium 28H.

En conclusion de cette étude nous pouvons donc dresser un tableau récapitulatif indiquant la structure du produit réactionnel suivant la valeur n (c.à.d. la longueur de la chaine hydrocarbonée fixée sur l'azote 1 de la pyrazine) et la nature du groupe X .

n \ X	O	NH
2	Structure cyclique ** et équilibre(s)	Structure cyclique **
3	Structure ouverte **	Structure cyclique ** et équilibre(s)
4	-	Structures cyclique et ouverte **

** état solide

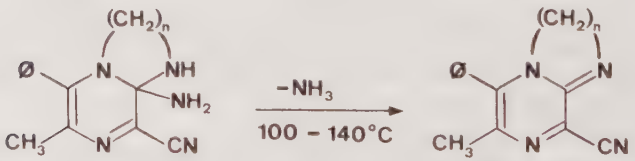
(s) en solution

Pour un même groupe X, une augmentation de n favorise donc la forme ouverte. Le remplacement d'un groupe NH par un atome d'oxygène pour un nombre n donné produit le même effet. Une explication rigoureuse est difficile comme nous l'avons déjà souligné précédemment.

3) Structures dérivées de pyrazonimines:

a) Pyrazonimines bicycliques:

Les dérivés de dihydro-1,2 pyrazines 22a, 26a et 29 ne sont pas stables thermiquement et perdent facilement une molécule d'ammoniac pour conduire aux pyrazonimines bicycliques 30a - c.



30 a-c

	n		n
22a	2	30a	2
26a	3	30b	3
29	4	30c	4

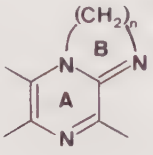
Les données expérimentales et spectroscopiques se trouvent au tableau IV. Seuls les résultats obtenus en spectroscopie U.V. méritent

un commentaire. Nous observons un effet bathochrome important lorsqu'on passe du dérivé 30c ou b au dérivé 30a possédant un cycle à cinq atomes accolé à la pyrazine (cf. tableau III).

Tableau III

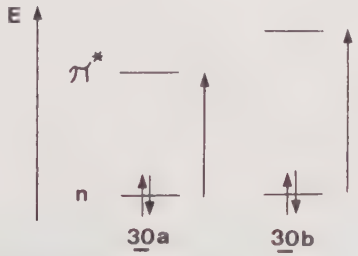
	λ max (EtOH)	ε
30a	495 nm	3170
30b	454 nm	5100
30c	437 nm	- (*)

Cet effet bathochrome s'explique par la conformation du cycle B dans les pyrazines 30.



30

Dans le dérivé 30a (n = 2) le cycle B est plan et la première bande (n → π*) est interdite, ce qui explique la faible absorption molaire ε. La planéité du cycle B n'est plus assurée lorsque n = 3 ou 4, ce qui entraîne une probabilité plus grande de la transition n → π* (vérifiée par l'augmentation de l'absorption molaire ε) et un recouvrement amoindri des orbitales p π entre le carbone et l'azote de la fonction imine.

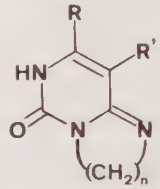


(*) Ce dérivé n'a pu être purifié totalement.

Ceci implique une différence d'énergie plus grande entre les orbitales n et π^*, donc un déplacement hypsochrome, lorsqu'on passe de 30a à 30b, vérifié effectivement par l'expérience. (schéma 2)

Des structures d'imines bicycliques analogues 31 ont été récemment mentionnées (70) en série pyrimidine. Malheureusement l'article ne contient aucune précision relative aux données spectroscopiques.

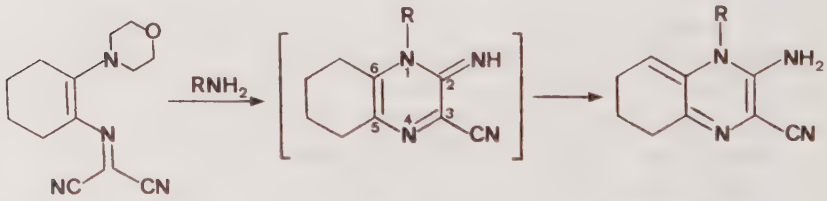
31



n=2,3

b) Alcoylidène-6 alcoyl-5 pyrazines:

Lorsque le cycle pyrazine porte un groupe méthylène en position 6 il n'est pas toujours possible d'isoler la forme imino après transamination. Les pyrazonimines 33, non isolées, obtenues après transamination de l'azadiène cyclohéxènique 32 par une amine primaire, conduisent par tautomérie aux ènamines 34 a - d.



32 33 a-d 34 a-d

33, 34	R
a	$-CH_3$
b	$-CH_2CH_2OH$
c	$-CH_2CH_2OCH_3$
d	$-CH_2CH(OCH_3)_2$

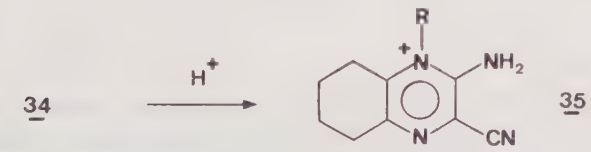
Ces structures 34 découlent des propriétés spectroscopiques U.V., I.R. et de R.M.N. que nous commenterons rapidement.

En spectroscopie I.R., à l'état solide, la position de la bande C ≡ N et la multiplicité de l'absorption relative au groupe NH_2 dans la région 3400 - 3300 cm^{-1} confirment la structure 34. Le groupe nitrile (ν C ≡ N = 2175cm^{-1}) y est en effet en conjugaison directe avec deux groupes amine.

En solution, nous observons en spectroscopie de R.M.N. un proton vinylique à 4,8 ppm se présentant sous forme d'un triplet. La constante de couplage est de 5Hz dans les différentes ènamines.

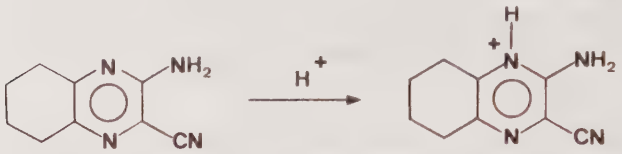
En spectroscopie U.V. les absorptions situées à la plus grande longueur d'onde se trouvent entre 380 et 390 nm (cf. tableau IV). Etant donné l'absence de données dans la littérature, toute corrélation était impossible et nous avons opéré comme précédemment, pour prouver la structure cyclique pyrazine, en effectuant les enregistrements spectroscopiques en milieu acide.

Nous remarquons alors que ces ènamines 34 subissent en milieu acide une protonation du carbone vinylique exo au cycle pyrazine. C'est ainsi que le triplet dû au proton vinylique disparaît et on retrouve une partie cyclohexanique du spectre analogue à celle de la pyrazine non substituée sur l'azote. L'enchaînement $-CH_2-CH_2-$, fixé sur l'azote 1, se présentant sous forme d'un massif mal résolu en milieu neutre, conduit maintenant à un spectre A_2X_2 composé de deux triplets. Le déplacement de ces signaux vers les champs faibles s'explique par la densité électronique amoindrie de l'azote 1 du cation pyrazinium 35 ainsi obtenu.



En spectroscopie U.V. les ènamines 34 présentent dans ce milieu acide (HCl N/10) une absorption voisine de 378 nm analogue à celle des cations pyrazinium 18H. De plus l'enregistrement du spectre U.V. de la

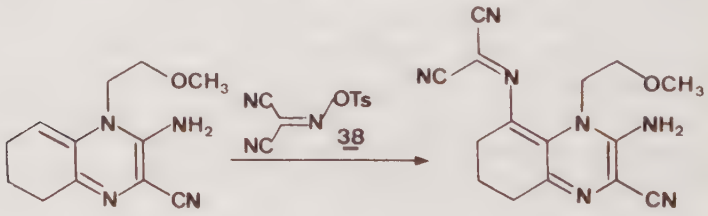
pyrazine 36 non substituée sur l'azote 1 montre une absorption identique attribuée à l'existence d'un cation de structure pyrazinium 37 ($\lambda_{max}^{HCl\ 6N}$ = 376 nm; ε = 10200)



36 37

De tels exemples de tautomérie imine-ènamine en série hétérocyclique ont déjà été décrits entre autres pour les triazines (72), les quinoléïnes (73), les dérivés indoliques (74) et les ptéridines (75).

Ces ènamines 34 sont réactives envers les électrophiles. On accède ainsi suivant le schéma général de synthèse des azadiènes (22), en engageant l'ènamine 34c et l'oxime tosylé du malonitrile 38 au diazatétraène 39 avec un très bon rendement (cf. tableau IV).



34 c 39

Ce composé absorbe à 584 nm avec une absorption molaire ε de 47000. L'ènamine 34a conduit à un produit similaire après réaction avec l'oxime 38 comme le montre les caractéristiques U.V. (λ max = 579 nm, ε= 44000). Les autres critères physiques n'ont pas encore été déterminés. Ces composés sont intéressants puisqu'il s'agit formellement de systèmes diazatétraèniques comparables aux azapolyènes 40 actuellement étudiés au laboratoire.

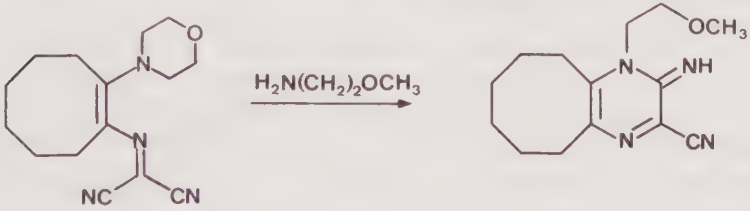
$$\geq N-(CH=CH)_n-N \lessdot \begin{matrix} CN \\ CN \end{matrix} \qquad \underline{40}$$

En fonction de leur structure ces dérivés présentent les caractéristiques spectrales suivantes:

n	λmax(nm)	ε	
1	≃ 450	≃ 40000	(22)
2	≃ 573	≃130000	(76)

La valeur assez faible du coefficient ε du dérivé 39 est certainement due à la configuration s-cis imposée par le cycle à une des liaisons doubles.

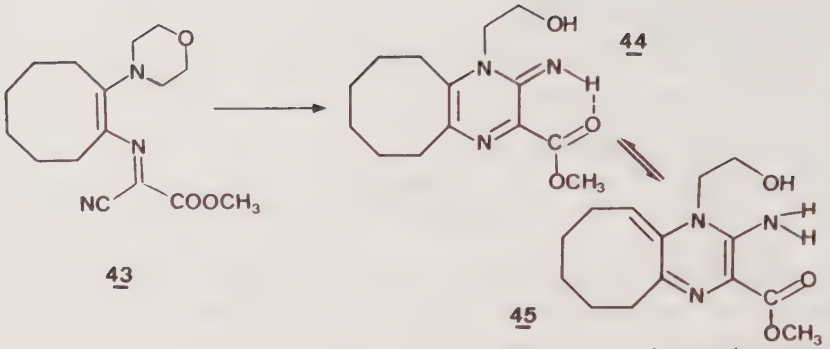
L'aptitude des pyrazonimines à subir la tautomérie vers l'ènamine dépend fortement de la nature du cycle accolé à la pyrazine. La transamination de l'azadiène dinitrile 41 par la méthoxy-éthylène-amine fournit ainsi exclusivement la pyrazonimine 42 correspondante.



41 42

Les absorptions à 3200 cm^{-1} (ν N - H) et 2220 cm^{-1} (ν C ≡ N "type pyrazonimine") en spectroscopie I.R. et l'absence de triplet dans la région des protons vinyliques confirment cette structure 42. Par ailleurs, le dérivé 42 absorbe en spectroscopie U.V. à 437 nm comme les autres pyrazonimines.

La structure du produit de transamination de l'azadiène cyanester 43 par l'éthanol-amine est plus difficile à élucider.



A l'état solide le spectre I.R. ne permet pas de trancher entre les structures pyrazonimine 44 et ènamine 45. 3 bandes d'absorption autour de 3300cm^{-1} ne permettent pas d'écarter la présence du dérivé 45. L'absorption intense du groupe carbonyle à 1650cm^{-1}, caractéristique d'une fonction ester chélaté par liaison hydrogène, peut convenir aux deux structures impliquées.

En solution le spectre U.V. nous montre que, contrairement au dérivé de cyclohéxane précédemment étudié, nous sommes en présence des deux tautomères 44 et 45. Nous relevons en effet (cf. tableau IV) l'absorption caractéristique des formes imino (λ max = 441 nm) et des formes ènamines (λ max = 382 nm). Le spectre R.M.N. nous indique la présence de deux groupes méthoxy.

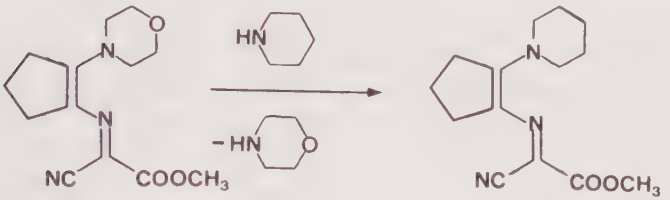
Une preuve supplémentaire de l'existence de la forme ènamine en solution est apportée par l'obtention d'un produit de condensation du type diazatétraène (λ max = 565 nm) par action de l'oxime tosylé du malonitrile 38.

Nous constatons donc que les dérivés de cyclooctane subissent moins facilement la tautomérie imine-ènamine que leurs homologues cyclohexaniques. Ceci est certainement dû à la stéréochimie défavorable imposée à un cycle à huit maillons par la présence de trois carbones sp^2.

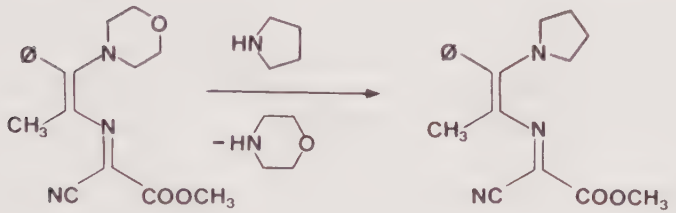
B) TRANSAMINATION PAR LES AMINES SECONDAIRES.

Lorsqu'on effectue la transamination d'un azadiène par une amine secondaire on ne peut évidemment plus effectuer de cyclisation ulté-

rieure. On isole donc un produit de substitution. C'est ainsi que l'azadiène 46 conduit par action de la pipéridine à l'azadiène 47 déjà décrit (cf. chapitre II). De même l'azadiène 48 subit par transamination par la pyrrolidine une substitution du groupe morpholine pour conduire au dérivé 49 inédit.



46 47



48 49

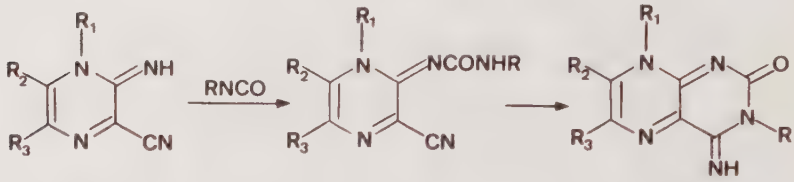
Ces opérations s'effectuent avec de bons rendements. Les données opératoires et physiques sont précisées dans la partie expérimentale.

Conclusions

Ce chapitre élargit le champ d'application de la synthèse de dérivés de pyrazines que nous avons proposés aux chapitres I et II.

En engageant ainsi des amines primaires nous avons accès aux pyrazonimines très peu étudiées jusqu'à ce jour. Par ailleurs, nous avons montré qu'il était possible d'effectuer la synthèse de dérivés polycycliques. Un choix judicieux de l'azadiène (donc de la cétone) de départ devrait nous permettre d'accéder à des systèmes de type "azastéroïde" qui suscitent toujours un certain intérêt. (7,5)

De plus, la présence de poignées fonctionnelles adéquates confère une importance supplémentaire à ces produits de transamination. Une synthèse de N-alkyl-ptéridines 51 au départ de pyrazonimines 50 est actuellement développée au laboratoire.



50 51

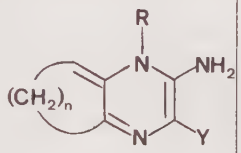
Mais l'apport le plus intéressant de ce chapitre se situe probablement au niveau des données spectroscopiques (principalement U.V.) des différents dérivés de pyrazines. Le tableau V permet une vue d'ensemble de l'absorption U.V. de ces dérivés.

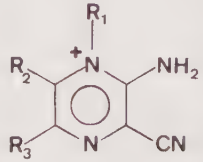
TABLEAU IV

Pyrazonimines et dérivés

(1)	Rdt	F°C	I.R. cm^{-1}			R.M.N.				R.M.N. (3)		U.V.		U.V HCl N/10
			ν NH	ν CN	ν CO	Solv. (2)	$N-CH_2$, CH_2-X $N-CH_3$	OCH_3 $Py-CH_3$	H-C=	$-N-CH_2-CH_2-X-$ $N-CH_3$	Py-CH	Solv. (2)	λmax(ε)	λmax(ε)
5	96	157	3320	2220	-	A	3,15(s,3)	1,9(s,3)	-	-	-	E	437 (6700)	378 (13430)
14	69,5	136	3370 3230	2175	-	B	3,1 (m)	3,05(s,3) 1,45(s,3)	-	-	-	E	328 (10000)	379 (8800)
22a	76	204	3320 3200	2150	-	B	3,4 (m)	1,9 (s,3)	-	-	-	E	341 (4180)	378 (11300)
22b	87	186	3450 3310 3200	2175	-	B	3,3(m,2)2,85(m,2) 2,2 (s,3)	1,85(s,3)	-	-	-	E	349 (5000)	378 (13300)
22c	65	165	3320 3150	2180	-	A	3,85(m,4)	1,95(s,3)	-	C 4,4 (t,2) 3,8 (t,2)	2,25 (s,3)	D	330 (5330)	379 (13200)
25b	36	124	3330 3250	2230	-	A	3,9(t,2)3,45(t,2)	1,85(s,3)	-	A 4,2 (t,2) 3,65(t,2)	2,25 (s,3)	E	436 (6300)	378 (12900)
26a	95	194	3450 3300 3100	2175	-	C	2,85(m,4)	1,75(s,3)	-	-	-	E	349 (5200)	378 (12800)
28	45	170	3330 3450	2220	-	B	3,3 (m,4)	1,75(s,3)	-	-	-	E	437 (6600)	378
29	30	179	3520 3450 3380	2175	-	B	3,3 (m,4)	1,8 (s,3)	-	-	-	D	345 (5250)	378 (12250)
30a	73	198	-	2220	-	A	3,8 (m,4)	1,85(s,3)	-	-	-	E	495 (3170)	413 (8120)
30b	78	176	-	2220	-	C	3,4 (m,4)	1,8 (s,3)	-	-	-	E	454 (5100)	-
34a	69	158	3320 3210	2175	-	B	2,9 (s,3)	-	4,7 (t,1)	-	-	E	381 (3300)	372 (9100)
34b	81	179	3330 3230	2175	-	B	3,55(m,4)	-	4,8 (t,1)	-	-	-	-	-
34c	72	137	3450 3330 3240	2180	-	B	3,55(m,4)	3,25(s,3)	4,8 (t,1)	C 4,7 (t,2) 3,9 (t,2)	-	E	386 (3800)	377 (12000)
34d	77,5	133	3420 3330 3220	2180	-	A	4,5(t,1)3,6(d,2)	3,45(s,6)	4,8 (t,1)	-	-	E	384 (4200)	377 (11400)
39	91,5	224	3380 3330 3160	2200 2580 2170	-	B	4,4(m,2)3,9(m,2)	3,3 (s,3)	-	-	-	E	584 (47000)	-
42	42	138	3300	2220	-	A	4,2(t,2)3,7(t,2) 2,8 (m,4)	3,3 (s,3)	-	-	-	E	437 (6600)	377 (11400)
44-45	78	166	3370 3280 3150	-	1650	B	3,7 (m) 3,3 (m)	3,55(s,3)	-	-	-	E	441(1460) 382(1020	376 (11300)

(1) Les analyses C,H,N sont mentionnées en fin de thèse.
(2) A: $CDCl_3$; B: DMSO D6; C: Acétone D6 D: Acétone; E: Ethanol.
(3) Spectre pris dans le solvant indiqué (C;A) après addition de CF_3COOH.

Alcoylidène-pyrazines	Der.	R	n	Y
	34a	CH_3	3	CN
	34c	$-(CH_2)_2\ OCH_3$	3	CN
	34d	$-CH_2CH(OCH_3)_2$	3	CN
	45	$-(CH_2)_2OH$	5	$COOCH_3$

Sels de pyrazinium		R_1	R_2	R_3
	7H	H	Ø	CH_3
	10	CH_3	Ø	CH_3
	15	$(CH_2)_2OCH_3$	Ø	CH_3
	21Ha	$(CH_2)_2NH_2$	Ø	CH_3
	21Hb	$(CH_2)_2NHCH_3$	Ø	CH_3
	21Hc	$(CH_2)_2OH$	Ø	CH_3
	25Ha	$(CH_2)_3NH_2$	Ø	CH_3
	25Hb	$(CH_2)_3OH$	Ø	CH_3
	28H	$(CH_2)_4NH_2$	Ø	CH_3
	34a	CH_3	$-(CH_2)_4-$	
	37	H	$-(CH_2)_4-$	
	42	$(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_6-$	

PARTIE EXPERIMENTALE

A) Méthodes générales:

- voir au chapitre I -

B) Synthèses:

1) Méthyl-1 pyrazonimine 5:

A 1,5g (0,0053M) d'aza-2 diène 3 (22) dissous dans 30cm^3 de chloroforme on ajoute 0,57g d'une solution éthanolique à 30% en méthylamine Après 12 heures d'agitation on chasse les solvants sous pression réduite et on recristallise le produit brut (1,2g; 0,00515M) dans un mélange chloroforme-heptane.

2) Dihydro 3,4 pyrazine-nitrile 14:

A 2g (0,0071M) d'aza-2 diène 3 dissous dans 30 cm^3 d'un mélange chloroforme-méthanol (10/1) on ajoute 1,125g (0,015M) de méthoxy-2 éthylène-amine. Après 12 heures de réaction à température ambiante on distille les solvants sous pression réduite. On reprend l'huile obtenue avec un peu d'éthanol. Après deux semaines la cristallisation est complète et on récupère 1,7g de produit brut. Celui-ci sera recristallisé dans un mélange chloroforme-heptane. Le produit est peu stable thermiquement et se dégrade lors de la détermination du point de fusion.

3) Dihydro 3,4 pyrazines 22a-c dérivées d'éthylène-amine:

A 0,0051M d'aza-2 diène 3 dissous dans 30 cm^3 d'un mélange chloroforme-méthanol (10/1) on ajoute sous agitation 0,0052M de l'amine 20 a-c correspondante. Après 12 heures de réaction et un lavage de la phase organique avec 10-20 cm^3 d'eau, on chasse les solvants sous pression réduite. On reprend l'huile ainsi obtenue avec très peu de méthanol et on porte cette solution dans un bain réfrigérant (-20°C). L'addition de quelques gouttes d'éther provoquera la cristallisation complète du produit. Les différents dérivés 21 sont recristallisés dans l'alcool absolu.

4) Dérivés de propylène-amine 25b et 26a:

On opère comme en 3). La recristallisation s'effectue pour 25b dans un mélange chloroforme-heptane et pour 26a dans l'alcool absolu.

5) Dérivés de butylène-amine 28 et 29:

On opère comme en 3). Après distillation sous pression réduite des solvants on ajoute à l'huile obtenue un peu d'alcool absolu et quelques gouttes d'éther. En refroidissant ce mélange à -20°C on amorce la cristallisation du produit cyclisé 29 (0,42g ≡ 0,0015M). Celui-ci est alors séparé de la pyrazonimine, nettement plus soluble, par filtration. Les eaux-mères céderont après évaporation des solvants 0,63g de pyrazonimine 28 (0,0022M). Le dérivé cyclisé 29 est recristallisé dans l'alcool absolu et la pyrazonimine dans un mélange chloroforme-heptane.

6) Pyrazonimines bicycliques 30 a-b:

0,0013M de dérivé de dihydro-pyrazine 22a (respectivement 26a) et 30 cm^3 de xylène (respectivement diméthoxy-1,2 éthane) sont portés au reflux du solvant. Un dégagement d'ammoniac est rapidement mis en évidence. Après 2 à 3 jours de reflux celui-ci s'arrête et après distillation sous pression réduite des 2/3 du solvant on refroidit le mélange réactionnel à -20°C. La pyrazonimine 30a précipite puis est recristallisée dans l'alcool absolu.

Pour la pyrazonimine 30b la cristallisation s'avérait plus délicate. Il a fallu évaporer totalement le diméthoxy-1,2 éthane. Après 3 jours à température ambiante l'huile se solidifia.(Recristallisation: alcool absolu).

7) Alcoylidène-5 alcoyl-4 pyrazines 34a-d:

Même procédé qu'en 3). Les dérivés 34a-c sont recristallisés dans l'alcool absolu et 34d dans le méthanol.

8) Diaza-2,6 tétraène 39:

A 1,06g (0,00425M) d'oxime tosylée 38 (23) dissous dans l'éther sec on ajoute 1g (0,0043M) de dérivé 34c et 0,34g de pyridine sèche.

Après 6 heures de réaction toute l'énamine 34c est consommée et un produit bleu intense précipite dans le milieu réactionnel. Après filtration et lavage du précipité à l'eau froide on isole 1,2g (0,00389M) de dérivé 39 qu'on recristallise dans l'alcool absolu.

9) Pyrazonimines 42 et 44:

Procédé identique à celui décrit en 1).
La recristallisation est effectuée dans l'alcool.

10) Transamination par les amines secondaires:

A 0,01M d'aza-2 diène 46 (ou 48) dissous dans 50 cm^3 d'un mélange chloroforme-méthanol (10/1) on ajoute 0,012M de pipéridine (respectivement pyrrolidine). Après 12 heures de réaction à température ambiante on chasse les solvants sous pression réduite. L'aza-2 diène brut 47 (respectiv. 49) obtenu avec un rendement de 67% (respectiv. 71% pour le dérivé 48) est recristallisé dans l'alcool absolu.

Le produit 47 possède les mêmes critères physiques et spectroscopiques que l'aza-2 diène obtenu par synthèse directe (cf. chapitre II).

Les propriétés physiques et spectroscopiques de l'aza-2 diène 49, inédit, sont décrites ci-dessous:

F : 138°C
I.R. (KBr, cm^{-1}): ν C ≡ N : 2220 cm^{-1}
ν C = O : 1705 cm^{-1}
ν C = C : 1575 cm^{-1}

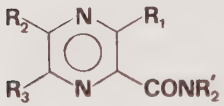
CHAPITRE IV

SYNTHESES DE PTERIDINES ET DE PRODUITS INTERMEDIAIRES

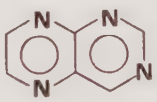
INTRODUCTION

Dans les chapitres précédents nous avons élaboré, puis développé une nouvelle synthèse de pyrazines. Nous allons dans ce chapitre étudier la synthèse de dérivés pyraziniques susceptibles de présenter des activités pharmacodynamiques. Ces dérivés appartiennent à deux séries:

- les pyrazinamides 1
- les ptéridines 2



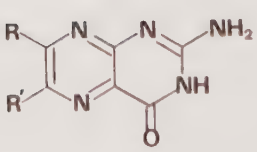
1



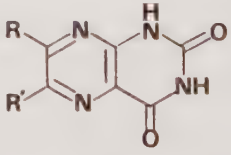
2

Les pyrazinamides 1, substances synthétiques, présentent de l'intérêt par leur activité pharmacologique variée, tuberculostatique (77), diurétique (78), hypoglycémique (79, 80), etc. Ces substances permettent également d'accéder aux ptéridines (81,82).

Les ptéridines constituent une classe importante d'hétérocycles azotés par leur présence dans le milieu naturel (5) principalement sous forme de ptérines 3 (amino-2 dihydro-3,4 ptéridinone-4) et de lumazines 4 tétrahydro-1,2,3,4 ptéridine-dione-2,4).



3



4

Ces substances jouent le rôle de cofacteurs dans les réactions enzymatiques (2).

Les ptéridines de synthèse ont été étudiées pour leur pouvoir diurétique (83,84) anticancéreux et antiviral (82) et leur emploi dans l'agrochimie (85).

La structure générale des ptéridines montre que l'assemblage de ce squelette hétérocyclique peut s'effectuer suivant deux schémas:

a) par condensation d'un composé α dicarbonylé sur une diamino-4,5 pyrimidine. Cette synthèse selon Isay (6), largement employé jusqu'à ce jour conduit souvent à un mélange de ptéridines isomères lorsqu'on engage des dérivés carbonylés dissymétriques;

b) l'annellation d'un cycle pyrimidine à un dérivé de pyrazine a été peu étudiée dans le passé (4) étant donné les difficultés d'accès à de tels dérivés.

L'élaboration de nouvelles synthèses de pyrazines (16 - 18, 86) redonne de l'intérêt à cette deuxième voie d'accès par l'assurance d'une structure univoque du produit réactionnel.

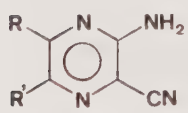
Nous montrerons que les pyrazines obtenues précédemment nous permettent d'effectuer dans de bonnes conditions la synthèse de ptéridines particulières déjà étudiées (nous en indiquerons les raisons) ou inédites dont certaines seront soumises au screening pharmacologique.

I - SYNTHESE DE PYRAZINAMIDES ET DERIVES

Nous traiterons ici de la synthèse de pyrazinamides, d'un pyrazinoylhydrazide et d'une pyrazino-carbonyl-guanidine à partir de pyrazines décrites dans les chapitres précédents.

A) Pyrazinamides:

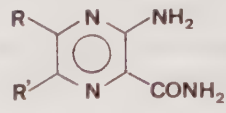
Les pyrazinamides 6a-c sont obtenues à partir des dérivés cyanés 5a-c correspondants par hydrolyse partielle du groupe nitrile à l'aide d'eau oxygénée et de soude (87).



5a-c

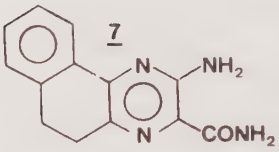
H_2O_2 30%

NaOH N/10

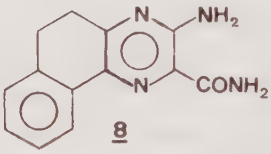


6a-c

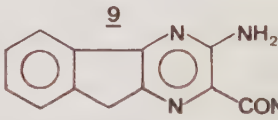
	R	R'
a	Ø	CH_3
b	$-(CH_2)-_4$	
c	$-(CH_2)-_6$	



7



8



9

Cette réaction effectuée dans l'acétone permet d'isoler les amides 6 avec de bons rendements. Suivant le même schéma nous avons également effectué la synthèse d'amino-3 dihydro-9,10 diaza-1,4 phénanthrène 7, de son isomère 8 et de l'amino-3 diaza 1,4 fluorène 9.

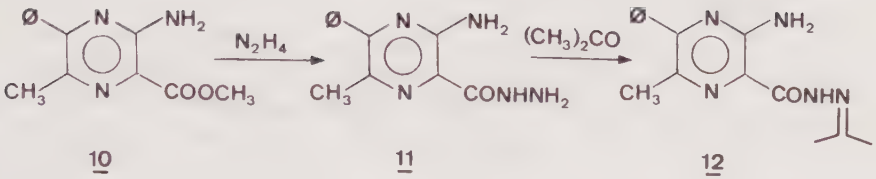
Ces amides constituent par ailleurs d'excellents produits de départ pour les synthèses de ptéridinone (cf. § II).

Les données opératoires et les propriétés spectroscopiques des amides 5 - 9, inédits, sont reportées dans le tableau II. En spectroscopie I.R. nous observons en général des bandes d'absorption fines, relatives aux vibrations de valence des liaisons N - H libres à 3500 - 3400 cm^{-1} et des bandes d'absorption plus larges à ≈ 3200 cm^{-1} attribuées aux liaisons N - H liées. L'absorption du groupe C = O est toujours située autour de 1675 cm^{-1}. Le spectre U.V. des amides est presque identique à celui des cyano-pyrazines correspondantes.

Les amides 5b, 5c, 8 ont été soumis au screening pharmacologique.

B) Pyrazinoylhydrazide 11:

Ce dérivé 11 a été obtenu par traitement du pyrazine-ester 10 par l'hydrazine suivant la réaction décrite par Albert (81).



10 11 12

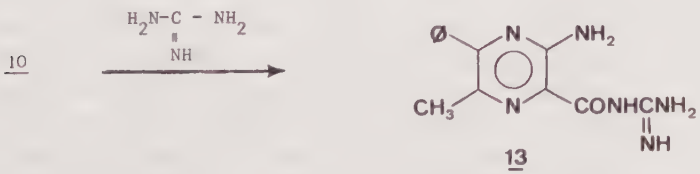
Cet hydrazide 11 n'a pas été purifié et a immédiatement été transformé en son dérivé isopropylidénique 12 par réaction avec l'acétone (88); celui-ci servira ultérieurement à la synthèse d'une ptéridinone.

Des dérivés d'hydrazide analogues ont été utilisés par Jones et Cragoe (89) dans la synthèse d'imidazo-pyrazinones, dotées d'activités hypertensives et diurétiques, par l'intermédiaire d'un réarrangement de Curtius.

Les données physiques de ce dérivé 12 sont indiquées au tableau II.

C) Pyrazinamide 13 dérivée de guanidine:

Le traitement de la pyrazine 10 par de la guanidine au reflux du méthanol conduit après deux heures à la pyrazinecarbonyl-guanidine 13.



13

Des substances de ce type ont déjà été étudiées par Cragoe (15) et sembleraient exiber une activité diurétique. Ce produit 13 a donc également été soumis au screening pharmacologique.

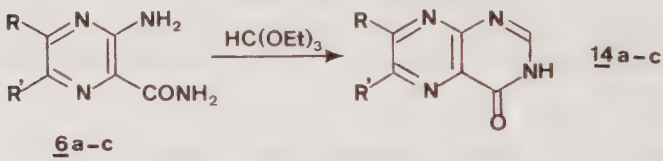
Les données opératoires et les propriétés physiques relatives au dérivé 13 sont indiquées au tableau II.

II - SYNTHESES DE DIVERSES PTERIDINES

Le tableau synoptique I permet une vue d'ensemble des différentes voies de synthèse étudiées. Suivant les différentes pyrazines engagées (amide, ester, nitrile, hydrazide) nous pourrons accéder aux ptéridinones, ptéridine-diones, diamino ptéridines ou ptérines.

A) Synthèse de ptéridinones 14 et 19:

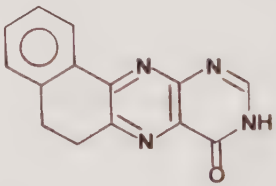
Le traitement des pyrazinamides 6a-c et 7 par l'orthoformate d'éthyle conduit d'après la méthode décrite par Albert (82) aux ptéridinones 14 a-d.



6a-c

14a-c

6, 14	R	R'
a	Ø	CH_3
b		$-(CH_2)-_4$
c		$-(CH_2)-_6$



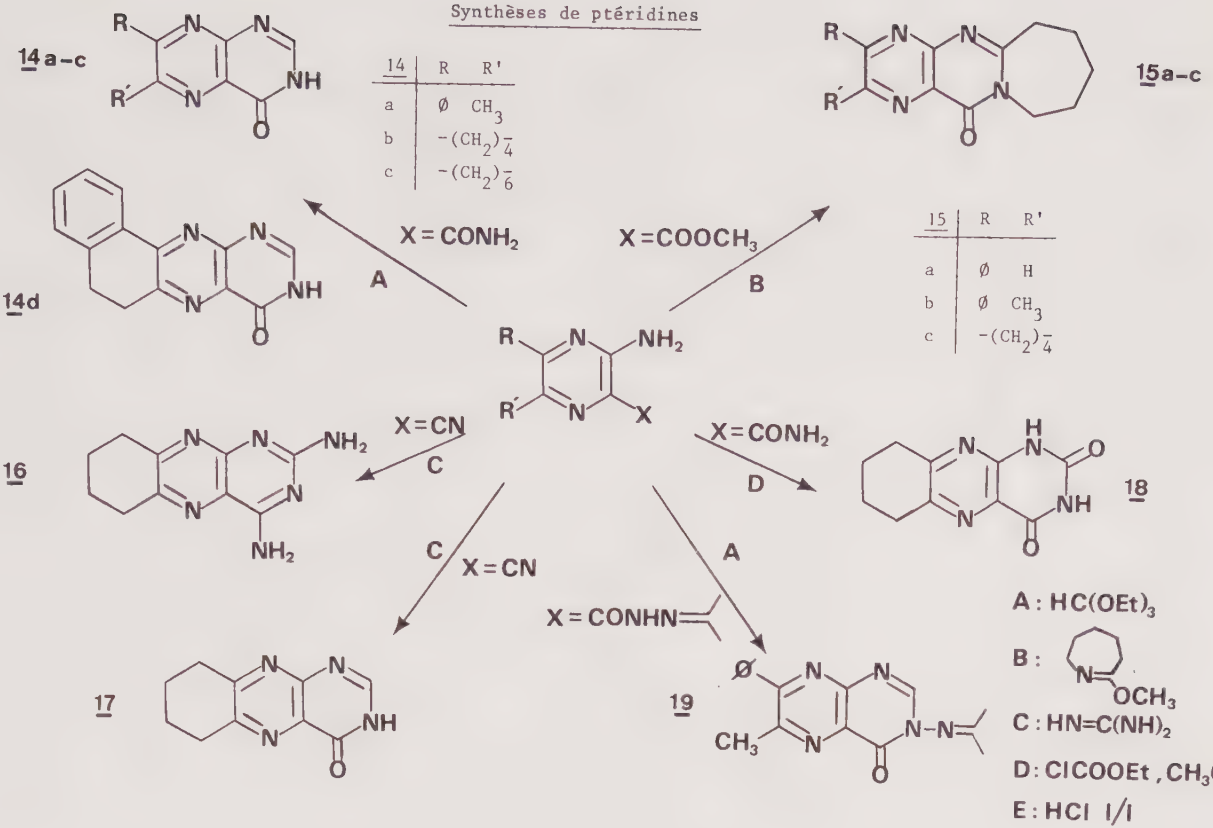
14d

La cyclohéxèno-6,7 ptéridinone 14b, déjà obtenue par une autre voie de synthèse (90), a été étudiée comme substrat d'enzyme et comme inhibiteur de réactions d'oxydation enzymatique. Aucun détail expérimental et aucune donnée physique ne sont indiqués dans cette publication à l'exception du spectre U.V. en milieu neutre et basique. Le λ max relevé en milieu basique (340nm à pH 13) concorde très bien avec celui indiqué au tableau III.

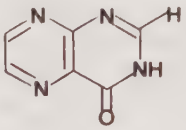
En général nous voyons (tableau III) que l'introduction de substituants alkyls en positions 6 et 7 (cas de 14b et c) n'amène pas de variation de la position du λ max. La ptéridinone-4 20 non substituée absorbe en effet à pH 10 à 333nm ($\varepsilon \simeq 6170$) (82). Un groupe phényle en position 7 provoque un effet bathochrome de 13nm (dérivé 14a).

TABLEAU I

Synthèses de ptéridines

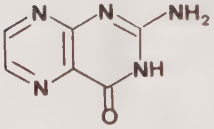


Cet effet bathochrome est encore plus important lorsqu'on passe de la ptéridinone-4 20 au dérivé de dihydro-naphtalène 14d ($\Delta \lambda \simeq 49$nm).



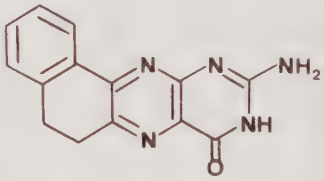
20

Ceci rejoint les observations effectuées en série ptérine entre l'amino-2 ptéridinone 21 (91) et le dérivé de dihydro-naphtalène correspondant 22 (92).



21

λ max = 358 nm (pH 13)



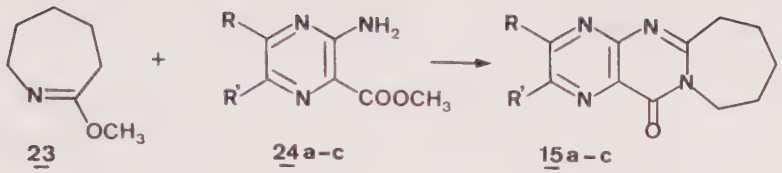
22

λ max = 387 nm (pH 13)

Les autres caractéristiques physiques des dérivés 14 et les données opératoires sont indiquées au tableau III. La ptéridinone 19 a été obtenue selon le même schéma réactionnel (82,88) à partir du dérivé 12 précédemment décrit.

B) Synthèse de hexahydroazepino-ptéridinones 15 a - c:

L'action de la tétrahydro-méthoxy-2 azépine 23 (93) sur les pyrazinoates de méthyle 24 conduit aux ptéridinones 15 a - c, inédites, d'après la méthode décrite par Wamhoff (94).



23 24a-c 15a-c

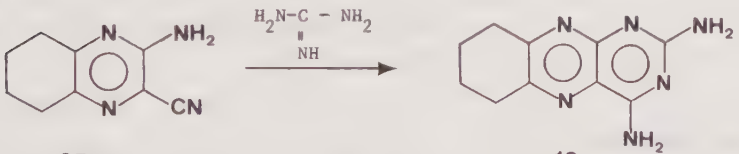
24, 15	R	R'
a	Ø	H
b	Ø	CH_3
c	$-(CH_2)_4-$	

Les données opératoires et les propriétés spectroscopiques des substances 15 a - c se trouvent au tableau III.

En spectroscopie de R.M.N. les signaux relatifs aux divers groupes méthylènes sont attribués sans aucune ambiguïté. Les protons du groupe méthylène fixé sur l'azote-3 de la ptéridine sortent toujours à 4,4 ppm et ceux du groupe méthylène fixé en position-2 de la ptéridine à champ plus fort (δ = 3,1 ppm).

C) Synthèse d'une diamino-2,4 ptéridine 16 et d'une ptérine 17.

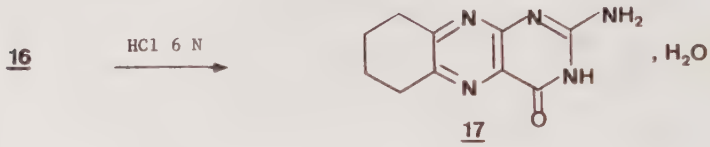
La guanidine permet de transformer facilement (18) un dérivé de pyrazinonitrile 25 en diamino-2,4 ptéridine 16.



25 16

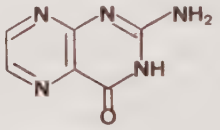
Cette ptéridine 16, obtenue à partir de tétraaminopyrimidine, a été étudiée dans le traitement de la malaria (95). Mais aucune propriété physique (à l'exception d'un point de fusion-décomposition sans grande signification à 360°C) n'est mentionnée. Comme la faible solubilité de ce type de dérivé (91) ne permet pas de purification satisfaisante

(cf. partie expérimentale) nous avons décidé de le transformer en ptérine correspondante 17 par hydrolyse sélective (96) du groupe amine fixé en position 4 de la ptéridine.



17

Cette ptérine est isolée sous forme de monohydrate. La structure amino-2 ptéridinone 17 est confirmée en comparant son spectre U.V. à celui de la ptérine 26 non substitué (97).



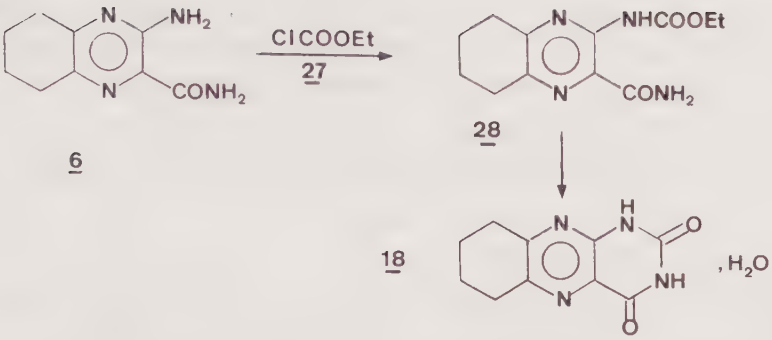
26

U.V. NaOH N/10	λ max (nm)	ε
17	358 ; 249	6960 ; 16900
26	358 ; 251	6860 ; 20400

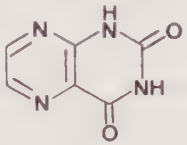
La ptérine 17 a également été obtenue à partir du pyrazinoate de méthyle 24 c et de guanidine, selon un schéma réactionnel connu (16). Les spectres I.R. sont absolument identiques.

D) Synthèse d'une lumazine 18.

Cette synthèse (17) s'effectue en deux étapes à partir du pyrazinamide 6 b dont la synthèse est décrite ci-dessus. Le chloroformate d'éthyle 27 conduit à la formation de l'uréthane 28, qui en présence d'alcoolate fournit la lumazine 18 par élimination d'une molécule d'éthanol.



Cette lumazine 18, dont la synthèse à partir de pyrimidine a déjà été décrite (98), possède un spectre U.V. analogue à celui de la lumazine 29 non substituée en position 6 et 7 (97).



29

U.V. NaOH N/10	λ max (nm)	ε
18	360 ; 245	7870 ; 15500
29	365 ; 252	6030 ; 17000

Les données opératoires et les autres propriétés spectroscopiques sont indiquées dans la partie expérimentale.

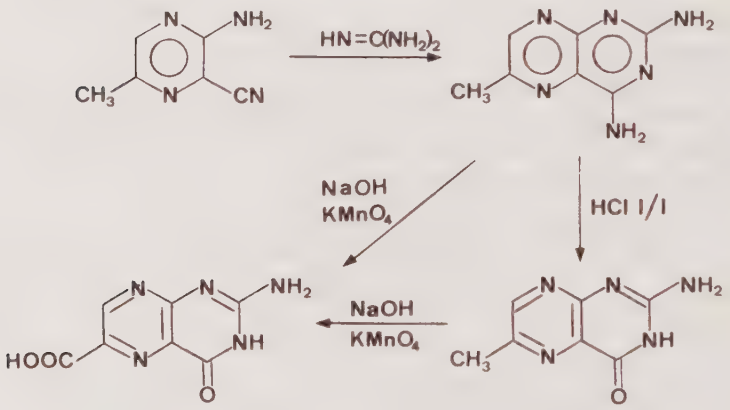
Conclusions

L'intérêt de la nouvelle synthèse de pyrazines proposée aux chapitres I et II a été mis en évidence par l'accès à une série de dérivés hétérocycliques connus ou originaux. L'emploi de réactifs faciles à mettre en oeuvre et d'accès aisé et la stéréospécificité du schéma réactionnel confèrent à cette méthode un avantage certain par rapport à celles décrites dans la littérature. Mais l'intérêt principal de cette synthèse réside probablement dans les possibilités d'accès aux ptéridines naturelles.

Le manque de temps ne nous a pas permis d'exploiter ces différentes voies dont nous donnerons néanmoins les schémas théoriques et quelques informations concernant notre propre expérimentation.

Ainsi la synthèse d'acide ptéroïque 30 (14) ne devrait pas présenter de grandes difficultés (Schéma I).

Schéma I



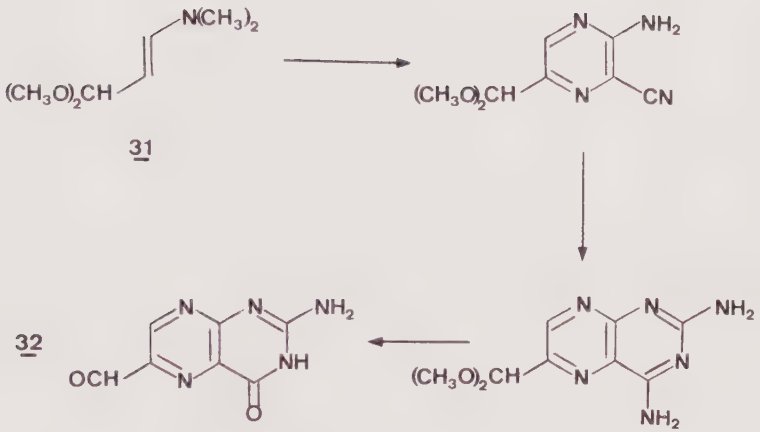
30

Rappelons que dans cette synthèse le problème majeur est l'obtention d'une ènamine de propionaldéhyde exempte d'amine correspondante (cf. page 31).

L'oxydation d'un groupe méthyle fixé sur ptéridine en groupe carboxylique est bien connue (99, 100).

Il semble également possible d'accéder à la ptérine 32 portant un groupe aldéhyde en position 6 (Schéma II). Ce composé est un produit clé (101, 102, 103) dans la synthèse de l'acide folique et de substances analogues. On pourrait imaginer le schéma réactionnel ci-après issu de l'acétal de l'amino-acroléïne 31 (104).

Schéma II



Nos propres travaux dans ce domaine ont toutefois buté jusqu'à présent sur l'obtention de l'acétal 31 avec un rendement correct.

Par ailleurs, les cyclohéxèno-ptéridines décrites dans ce chapitre sont des précurseurs d'alloxazine et de benzoptéridines. Des aromatisations de dérivés de cyclohéxèno-ptéridines par le soufre (53) ou le dioxyde de sélénium (92) sont décrites dans la littérature. On pourrait donc envisager par exemple la synthèse de l'alloxazine 33.

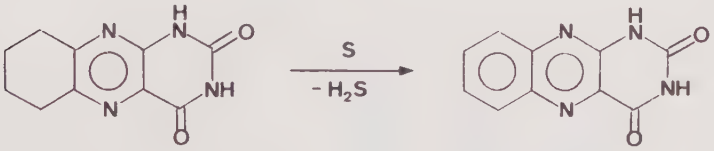


TABLEAU II

Dérivés de pyrazinamide 6 - 9, 12, 13

(1)	Rdt.	F°_{c}	I.R. cm^{-1}		R.M.N. δ (ppm)		U.V.		
			ν NH	ν CO	Solv.(2)	Py-CH	Solv.(2)	λ max	ε
6 a	81	181	3450 3250 3120	1680	D	2,4 (s,3)	E	370	10000
6 b	56	231	3450 3420 3280 3200 3170	1675	D	2,7 (m,4)	M	362	9040
6 c	87	232	3460 3440 3300 3220 3180	1680	D	2,8 (m,4)	E	360	9100
7	85	241	3480 3370 3300 3220	1675	D	2,95 (m,4)	E	389	14500
8	61	223	3470 3400 3250 3160	1675	-	-	E	384	11300
9	77	289	3470 3350 3290 3220 3180	1675	-	-	E	389	13700
12	73	215	3420 3350 3260	1685	D	2,45 (s,3)	E	381	12400
13	83	227	3400 3280 3180	1675	D	2,4 (s,3)	E	374	11200

(1) Les analyses C,H,N sont mentionnées en fin de thèse;

(2) Solvants de spectroscopie:

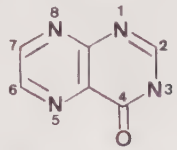
D: DMSO d_6

E: EtOH

M: MeOH

TABLEAU III

Ptéridinones 14, 15 et 19



Composé (1)	Rdt %	F° c	I.R. ($_{cm}^{-1}$)			R.M.N. 37°		U.V. (nm)		
			ν NH	ν CO	ν cycle δ NH	Solv. (2)	δ en ppm	Solv. (2)	λ max	ε
14 a	56	> 300	3200	1720	1600 1545	TFA	9,6(s,1) C_2-H 3,1(s,3) C_6-CH_3	S	346	9700
14 b	81	> 320	3180 3100	1730	1610 1560	TFA	9,7(s,1) C_2-H 3,7(m,4) C_6-CH_2, C_7-CH_2	S	338	8200
14 c	78	> 300	3200	1720	1610 1550	TFA	9,3(s,1) C_2-H 3,2(m,4) C_6-CH_2, C_7-CH_2	S	335	8200
14 d	83	> 300	-	1695	1610 1600 1550	-	-	S	382	8900
15 a	42	255	-	1690	1600 1570 1540	C	9,2(s,1) C_6-H 4,4(m,2) N_3-CH_2 3,1(m,2) C_2-CH_2	M	338	14660
15 b	75	168	-	1700	1590 1545	C	4,4(m,2) N_3-CH_2 3,15(m,2) C_2-CH_2 2,8(s,3) C_6-CH_3	M	331	11460
15 c	68	> 250	-	1700	1600 1560	C	4,4(m,2) N_3-CH_2 3,1(m,6) C_2-CH_2, C_6-CH_2, C_7-CH_2	H_2O	323	8600
19	77	210	-	1710	1600 1545	C	8,2(s,1) C_2-H 2,8(s,3) C_6-CH_3	-	-	-

(1) Les analyses C, H, N sont mentionnées en fin de thèse;
(2) Solvants de spectroscopie: TFA: acide trifluoracétique; C: $CDCl_3$; M: CH_3OH; S: NaOH N/10;

PARTIE EXPERIMENTALE

A) Méthodes générales:

Les déplacements chimiques δ (ppm) des ptéridinones 14 a-c ont été calculés par rapport au signal du chloroforme pris comme référence interne.

B) Synthèses:

1) Pyrazinamides 6 a - c, 7 - 9:

A 2.10^{-2}M de pyrazine-nitrile (dont la synthèse est décrite aux chapitres I et II) dissous dans 50 ml d'acétone aqueux on ajoute successivement 10 ml d'eau oxygénée à 30% et 1 ml de soude 6 N. Après 12 heures de réaction on évapore la moitié de l'acétone et on dilue le mélange réactionnel à l'eau. L'amide qui précipite est recueilli par filtration, puis recristallisé dans l'éthanol.

2) Pyrazinoylhydrazide 11 et dérivé isopropylidénique 12:

A 2,43g (0,01M) de pyrazine-ester 10 (cf synthèse au chapitre I) on ajoute 5 équivalents d'hydrazine sous forme de son hydrate. Le mélange est maintenu au reflux pendant 5 heures, refroidi puis dilué, avec de l'eau. L'hydrazide qui précipite est filtré puis séché au dessicateur sous pression réduite en présence de sulfate de calcium. Le produit brut 11 (1,5g; $6,2.10^{-3}$M) est immédiatement transformé en dérivé isopropylidénique par action de l'acétone.

1,5g d'hydrazide 11 et 100 ml d'acétone sont maintenus au reflux pendant 4 heures. Après distillation sous pression réduite du solvant, le solide jaune obtenu 12 (1,3g; $4,5.10^{-3}$M) est recristallisé dans l'alcool absolu.

3) Pyrazinoyl-guanidine 13:

Après addition de 2,63g de chlorhydrate de guanidine à une solu-

tion de méthylate de sodium (0,575g de Na dans 15ml de méthanol absolu), on filtre le chlorure de sodium formé puis on concentre le filtrat à 5ml. Après addition de 1,21g de pyrazine-ester 10, le mélange est maintenu à ébullition pendant 1 minute puis à température ambiante pendant 1 heure. Le dérivé 13 (1,12g; Rdt = 83%) est obtenu après refroidissement de la solution.

4) Ptéridinones 14 a - d et 19:

0,01 M de pyrazinamide (6 a-c, 7, 12), 20ml d'anhydride acétique et 20ml d'orthoformate d'éthyle sont portés à reflux pendant 6 heures à 150°. Après distillation des substances volatiles sous pression réduite, on assure par addition de soude un pH alcalin au milieu et on porte le mélange à ébullition pendant quelques minutes. On le ramène à 20°C et on filtre la solution. Le filtrat fournit, après neutralisation par de l'acide chlorhydrique concentré, la ptéridinone.

Celle-ci est recueillie par filtration, soumise à plusieurs lavages à l'eau, l'éthanol et l'éther, puis séchée sous pression réduite en présence d'anhydride phosphorique. Le degré de pureté est suffisant à assurer une analyse élémentaire correcte.

Une variante de cette synthèse a été décrite par Taylor (17).

5) Hexahydroazepino - ptéridines 15 a - c:

10^{-2}M de pyrazine-ester 24 a - c sont traités pendant deux heures à 120° par $1,5.10^{-2}$M de tétrahydro-méthoxy-2 azépine 23. Après 24 heures supplémentaires à 180° on refroidit le mélange qui fournit alors la ptéridinone 15a-c.La recristallisation est toujours effectuée dans l'éthanol.

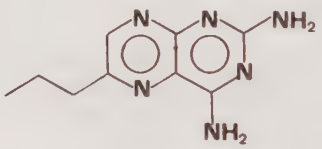
6) Diamino-2,4 ptéridine 16 et ptérine 17:

A une solution de $1,8.10^{-2}$M de méthylate de sodium dans 50ml de méthanol anhydre on ajoute $1,1.10^{-2}$M de chlorhydrate de guanidine. Après filtration du chlorure de sodium formé on ajoute 10^{-2} mole de pyrazine 25 et on porte le mélange à reflux pendant une nuit. Après refroidissement on recueille le solide jaune, qui a précipité, par filtration. On recueille $0,87.10^{-2}$M de ptéridine 16 (Rdt 37%).

Tous les essais de purification du produit obtenu (recristallisation dans la D.M.F., le diméthylacétamide, lavages répétés avec divers solvants, dissolution dans l'acide chlorhydrique et précipitation par l'ammoniaque) se sont soldés par des échecs comme le démontre l'analyse élémentaire.

	C	H	N
calc.	55,56	5,55	38,89
tr.	52,7	5,5	35,4

Pourtant la spectroscopie montre que nous sommes en présence d'une diamino-2,4 ptéridine comme l'indique l'analogie des données U.V. avec la diamino-2,4 n-propyl-6 ptéridine 34 (18).



34

U.V. (HCl 0,1N)	λmax (ε)
16	242 (12100); 279 (5200); 341 (11400); 351 (10800)
34	243 (16600); 278 (5620); 338 (10500); 351 (9330)

Nous avons alors transformé cette diamino-ptéridine en ptérine par hydrolyse sélective du groupe fixé en position 4.

1g de diamino-ptéridine 16 et 50ml d'acide chlorhydrique 6 N sont portés au reflux pendant 1 heure. Puis on élimine l'acide sous pression réduite. La ptéridine 17 obtenue sous forme de monohydrate (0,77g; Rdt = 73%) est recristallisée dans un mélange acide formique - eau F> 320°.

L'analyse élémentaire de cette ptérine est correcte (cf. tableau final).

Cyclohéxèno-6,7 ptérine 17 à partir du pyrazinoate de méthyle 24c.

On ajoute 2g ($8{,}2.10^{-3}$M) de pyrazine 24c à une solution méthano-

lique de guanidine (préparée par addition de 1,14g de chlorhydrate de guanidine à 50ml de méthanol contenant 0,57g de sodium et filtration du chlorure de sodium précipité). Le mélange est agité à température ambiante et on observe la précipitation progressive d'un produit jaune. Après distillation sous pression réduite du méthanol et addition de 30ml de DMF on porte le mélange à reflux pendant 4 heures et après refroidissement, le précipité jaune est filtré et lavé au méthanol. Le solide obtenu est alors dissous dans l'eau chaude et par addition d'acide chlorhydrique on porte le pH à 3. Après filtration on récupère 1,28g ($6,32.10^{-3}$M; Rdt = 77%) de ptérine 17. (Spectre I.R. identique à celui de la ptérine obtenue à partir de diamino-ptéridine 16).

I.R. (KBr, cm^{-1})

ν N-H : 3200, 3080

ν C=O : 1695, 1730

U.V. (cf p. 74)

7) Tétrahydro-6,7,8,9 alloxazine 18:

1g ($5,2.10^{-3}$M) d'amino-pyrazinamide 6b sont traités par 1,4g ($1,3.10^{-3}$M) de chloroformate d'éthyle 27 au reflux pendant 6 heures. Le mélange, refroidi, fournit des cristaux jaunes qui, après filtration, donnent 1,09g ($3,95.10^{-3}$M) d'uréthane 28. (Rdt = 76%).

Ce produit brut (1,09g) est ajouté à une solution méthanolique de méthylate de sodium (0,185g de Na dans 50ml de méthanol). Le mélange est alors chauffé à reflux pendant 3 heures . Le sel de sodium du dérivé 18 est recueilli par filtration puis dissous dans l'eau. Après addition d'acide chlorhydrique et filtration, on recueille 0,76g ($3,2.10^{-3}$M; Rdt=81%) de dérivé 18 sous forme d'un monohydrate.

F > 320°C.

I.R. (KBr, cm^{-1}): ν O-H : 3550 ν C=O : 1700 - 1740

U.V. ($\lambda_{max}^{H_2O}$, ε): 335 nm (10200)
245 nm (7100)

($\lambda_{max}^{NaOH\ N/10}$, ε): cf. p. 75.

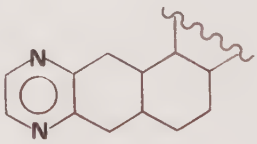
CHAPITRE V

PYRAZINO - STEROÏDES

INTRODUCTION

La recherche de nouvelles substances possédant des propriétés anaboliques a conduit à de nombreuses synthèses de stéroïdes ayant des hétérocycles condensés entre les positions 2 et 3 du cycle A du stéroïde. Ainsi peut-on relever entre autres des dérivés de pyrazoles (105), pyrroles (106), isoxazoles (107), oxazoles (108), triazoles (109), benzopyrannes et quinoléïne (110).

Nous nous sommes alors intéressés à la synthèse de pyrazino-stéroïdes 1 dont l'hétérocycle est également greffé sur les carbones 2 et 3 du cycle A du stéroïde.

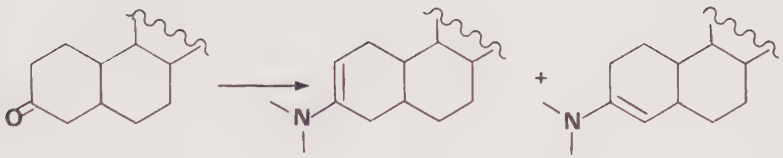


1

Pour effectuer cette synthèse avec notre méthode il faut donc engager soit des céto-2 ou des céto-3 stéroïdes. Ces derniers plus accessibles, et dont les ènamines sont décrites dans la littérature, seront nos substances de départ.

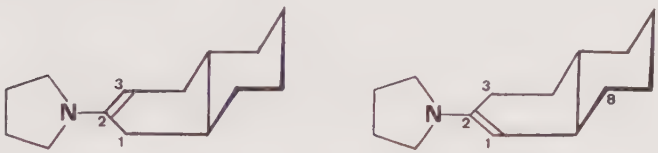
I - SYNTHESE D'AZADIENES.

Les céto-3 stéroïdes conduisent en général à un mélange d'ènamines isomères 2 et 3. Or seules les ènamines 2 pouvaient convenir à la synthèse proposée.



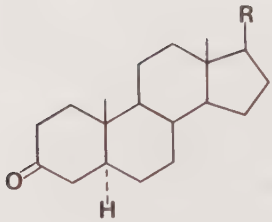
2 3

H.O. HOUSE a montré (111) que l'énolisation des décalones-2 cis et trans se fait préférentiellement vers C-3 lorsque la jonction des cycles est trans, et vers C-1 lorsqu'elle est cis. MALHOTRA (112) a expliqué ces résultats, après une étude des ènamines de trans-décalone-2 5, par une stabilité supérieure du dérivé Δ 2-3 5a, due à l'interaction entre le proton vinylique C_1-H et le groupe méthylène C-8.

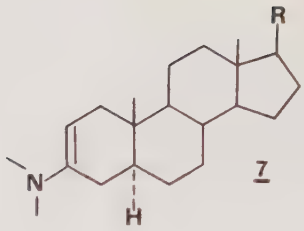


5a 5b

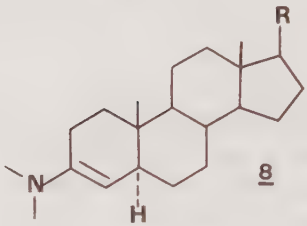
Or les cétones stéroïdiques 6 choisies, possèdent des jonctions de cycle A - B trans. C'est ainsi que la littérature (113, 114) admet communément que les ènamines de la cholestanone 6a et de l'androstanolone 6b contiennent essentiellement les isomères Δ-2 7a et 7b.



6



7

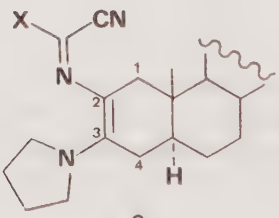


8

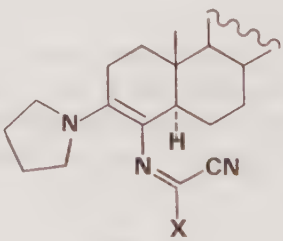
a : R = C_8H_{17}

b : R = OH

Ces ènamines sont très réactives vis-à-vis des oximes tosylées et conduisent avec d'excellents rendements à des azadiènes apparemment homogènes. Toutefois cette réaction pouvait conduire, quelle que soit la composition initiale du mélange d'ènamines isomères engagées, à deux types d'azadiènes, les dérivés 9 et 10. Il fallait donc élucider cette structure et confirmer l'homogénéité du produit.



9



10

Pour cette étude de structure nous avons choisi l'azadiène obtenu par réaction entre l'oxime tosylée du malonitrile et le mélange d'ènamines 7a-8a. Les spectres de R.M.N. 60MHz et ^{13}C, mal résolus ou trop complexes ne nous donnent aucun renseignement.

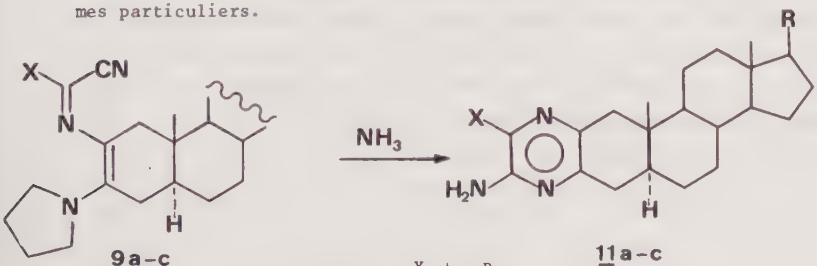
Mais une étude en R.M.N. du proton à 270 MHz et surtout à 360 MHz (dans $CDCl_3$ à 37°) permet l'observation d'un double doublet de type AB attribuable à un système de protons géminés (J_{AB}= 16 Hz, δH_A= 2,9 ppm, δH_B= 2,4 ppm). L'irradiation à ν_A transforme le doublet H_B en un singulet fin. Il s'agit de toute évidence d'un groupement méthylène fixé sur le système azadiénique. L'absence de tout autre couplage permet d'attribuer ces signaux au groupe méthylène C-1 de la structure 9a. Aucune trace d'isomère 10a n'ayant pu être décelée, nous admettrons donc que l'azadiène formé possède cette structure 9a.

Nous adopterons donc également une structure 9b pour le dérivé d'androstanolone et 9c pour l'azadiène cyanester dérivé de cholestanone. La formation de l'isomère 9 s'explique certes par la forte proportion en ènamines correspondante mais aussi par l'accès plus difficile de la position C-4.

Les données opératoires et les propriétés physiques des azadiènes 9a-c sont rassemblées au tableau I.

II - CYCLISATION DES AZADIENES.

La cyclisation des azadiènes précédemment décrits en pyrazine 11 s'effectue d'après le schéma du chapitre 2 et ne présente pas de problèmes particuliers.



9a-c 11a-c

	X	R
a	CN	C_8H_{17}
b	CN	OH
c	$COOCH_3$	C_8H_{17}

Ces pyrazines, inédites, sont obtenues avec de bons rendements (cf. Tableau I). Seule la pyrazine 11c issue de cyanester n'a pu être totalement purifiée comme le montre l'analyse élémentaire déficitaire. Les propriétés spectrales, néanmoins, sont conformes à celles des pyrazines 11a-b (cf. Tableau I).

Propriétés physiques des dérivés 9a-c et 11a-c:

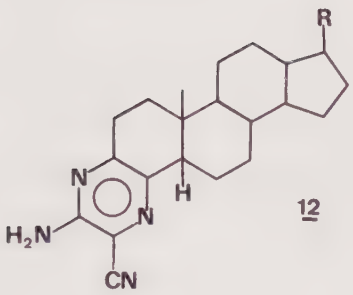
Les azadiènes 9a-b-c obtenus se distinguent par leur faible solubilité. En ce qui concerne les propriétés spectroscopiques, remarquons que la R.M.N. 60MHz ne présente plus le même intérêt en série stéroïde que précédemment.

L'intégration n'est plus assez précise et ne fournit plus les mêmes renseignements. Les autres propriétés spectroscopiques I.R. et U.V. sont pratiquement identiques à celles des azadiènes déjà étudiés. Remarquons que les dérivés d'androstanolone se trouvent toujours sous forme de monohydrate (cf. analyse élém.).

En ce qui concerne les pyrazines, il faut également signaler le peu d'intérêt qu'offrent les spectres de R.M.N. 60MHz. Aussi ne trouva-t-on aucune de ces données dans le Tableau I. La spectroscopie U.V. est ici certainement l'outil de choix. Ses données concordent très bien avec celles relevées pour les autres pyrazines (cf. chapitre II).

Conclusions

Ce dernier chapitre montre donc que la synthèse de pyrazines s'applique également aux cétones stéroïdiques. Les deux exemples donnés ne semblent pas limitatifs et la nature du reste R n'a probablement pas d'incidence sur le déroulement de la réaction. On pourrait également envisager d'engager des 3-céto stéroïdes à jonction de cycle cis (114, 115). L'accès aux pyrazino-stéroïdes 12 pourrait alors être projeté.



12

Il semble par contre peu facile de condenser un noyau pyrazine au cycle D du stéroïde à partir des céto-17 stéroïdes connus et commerciaux. En effet ceux-ci ne donnent que dans de rares exceptions les ènamines correspondantes (116).

TABLEAU I

Azadiènes et pyrazines dérivées de stéroïdes

Composé (1)	t°(h)	F°c	Traitemt purif. (2)	Rdt %	I.R. cm^{-1}			U.V. nm(3)	
					ν N-H ν O-H	ν CN (ν C=O)	ν C=C	λ max	ε
9 a	12	172	A	92	-	2160 2190	1565	438	40800
9 b	12	197	A	54,5	3500	2160 2190	1570	-	-
9 c	12	180	A	87	-	2170 (1680)	1555	442	38280
11 a	20	263	B	91	3400 3370 3200	2220	-	358	8820
11 b	48	236	C	82	3180 3300 3450	2220	-	358	8820
11 c	48	242	B	41	3480 3380	(1695)	1600	365	8100

(1) Les analyses C, H, N sont mentionnées en fin de thèse.

(2) A: lavage de l'azadiène au méthanol bouillant.

B: recristallisation $CHCl_3$-MeOH.

C: " MeOH.

(3) Solvant de spectroscopie U.V.: EtOH.

PARTIE EXPERIMENTALE

A) Méthodes générales:

- voir chapitre I -

Les spectres de R.M.N. ^1H 270-360MHz ont été enregistrés avec un appareil Brucker Spectroscopin.

B) Synthèses:

1) Enamines:

Les ènamines de cholestanone-3 et d'androstanolone ont été préparées suivant les méthodes de la littérature (113, 114).

2) Dicyanométhylène-amino-2 pyrrolidino-3 cholestène-2 9a:

A 0,86g ($3,35.10^{-3}$M) d'oxime tosylée du malonitrile dissous dans 100ml d'éther sec, on ajoute goutte à goutte $3,5.10^{-3}$ mole d'ènamine 7a-8a et 0,28g de pyridine sèche en solution dans l'éther sec. Après 12 heures d'agitation, on décante le solvant et le produit 9a, très finement divisé, est séché sur porcelaine poreuse. Il est finalement purifié par lavage au méthanol bouillant.

F°c : 172

R.M.N. 60MHz (δ en ppm): 4 (m,2) } N - CH_2
3,65 (m,2) }

: 2,9 (d,1): C_1-H

2,6 - 0,6 (m,47): protons restants

Mêmes modes opératoires pour les azadiènes 9b et 9c. Pour ce dernier on remplace l'oxime tosylée du malonitrile par celle du nitrile-ester malonique.

3) 5 α cholestano [2,3-b] amino-pyrazinonitrile 11a:

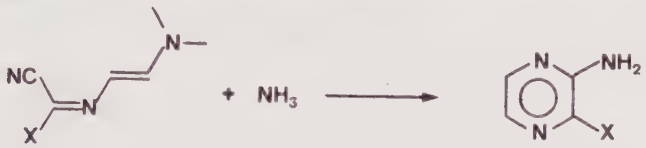
A 1,08g (21.10^{-4}M) d'azadiène 9a dissous dans 60ml d'un mélange chloroforme-méthanol on ajoute 3 équivalents d'ammoniac sous forme de solution méthanolique. Après 2 jours la transamination est terminée (C.C.M.) et après évacuation des solvants on récupère 0,878g ($19,1.10^{-4}$M) de pyrazine 11a brute. Celle-ci sera recristallisée dans un mélange chloroforme-méthanol.

- Le mode opératoire est identique pour les pyrazines 11b-c.

CONCLUSION

Nous résumons ici les principaux résultats obtenus au cours de cette étude, ainsi que les points qui demeurent éventuellement à développer.

1) La transamination d'aza-2 diènes par l'ammoniac et une cyclisation ultérieure nous a permis d'élaborer une nouvelle synthèse d'amino-pyrazines.



Ce schéma réactionnel garantit une substitution univoque des positions 5 et 6 du noyau pyrazine et simplifie ainsi nettement l'accès à ces structures.

2) Cette nouvelle synthèse présente un spectre d'applications assez étendu. Il est ainsi possible d'accéder entre autres aux cycloalcénopyrazines précurseurs de dérivés d'alloxazine, et à des benzoalcénopyrazines isomères.

3) La réaction des amines primaires sur les azadiènes nous a permis d'étudier la synthèse et les propriétés spectroscopiques des dérivés de pyrazonimines. Nous avons ainsi accédé aux dérivés de dihydro-1,2 pyrazines, aux pyrazonimines bicycliques et aux alcoylidènes pyrazines. Ce chapitre mérite certainement un développement ultérieur consacré principalement à la synthèse de ptéridines N-8 alcoylées. Il faudrait également vérifier si la tautomérie conduisant aux dérivés alcoylidènes se manifeste dans les pyrazines portant des substituants méthyle ou éthyle en position 6. Enfin le schéma conduisant aux pyrazonimines bicycliques permettrait d'envisager l'accès à des triazastéroïdes.

4) Le quatrième chapitre nous a permis de mettre en évidence un autre avantage de notre synthèse. Toutes les pyrazines obtenues possèdent en effet deux poignées fonctionnelles en position 2 et 3 du noyau de l'hétérocycle, aptes à la construction d'un cycle pyramidine. Il est ainsi possible d'accéder aux ptéridines qui constituent une classe d'hétérocycles importante par leur présence dans le milieu naturel et leur participation aux processus biologiques.

5) La synthèse proposée est également valable en série stéroïde. D'autres investigations relatives aux cétones stéroïdiques à jonction de cycle A - B cis mériteraient d'être menées. Notons également que l'obtention de ptéridines stéroïdiques pourrait présenter une application intéressante des méthodes décrites ci-dessus.

A côté des résultats positifs mentionnés dans ce travail il faut aussi signaler que l'un des problèmes que nous nous sommes posés en fin de thèse n'a pas trouvé de solution valable: il s'agit de l'accès à une pyrazine portant une fonction réactive en position 6 et qui serait très utile comme produit de départ pour la synthèse d'analogues foliques.

ANALYSES ELEMENTAIRES

DES COMPOSES DU CHAPITRE I

Composé	% C		% H		% N	
	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
26 a	64,20	64,1	5,35	5,4	17,28	17,3
26 b	64,20	64,1	5,35	5,5	17,28	17,3
26 c	62,87	62,8	4,84	4,9	18,33	18,4
27 b	64,20	63,4	5,35	5,3	17,28	17,2
27 c	62,87	62,7	4,84	4,7	18,33	18,4
27 d	68,60	68,6	4,77	4,7	26,63	26,7
27 e	67,35	67,2	4,08	4,0	28,57	28,6
27 f	62,07	62,0	5,75	5,9	32,18	32,0
27 h	57,97	58,1	6,28	6,4	20,29	20,1

ANALYSES ELEMENTAIRES

DES COMPOSES DU CHAPITRE II

Composé	% C		% H		% N	
	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
11 c	68,39	68,5	7,06	7,2	24,54	24,4
11 d	64,36	63,8	7,30	7,3	16,10	16,1
11 e	67,30	66,3	6,55	6,4	26,15	25,4
11 f	63,16	63,0	6,88	6,9	17,00	17,2
11 g	56,25	56,0	6,25	6,1	12,50	12,5
11 l	68,42	68,6	7,02	7,1	24,56	24,4
11 m	64,37	64,3	7,28	7,3	16,09	16,0
11 n	69,42	69,3	7,44	7,3	23,14	23,0
11 o	66,18	65,6	7,35	7,3	20,59	19,8
11 p	62,95	62,8	7,54	7,7	13,77	13,7
11 q	71,11	70,7	8,15	8,3	20,74	20,1
11 r	67,33	66,6	8,25	8,3	13,86	13,7
11 s	70,31	70,3	7,81	7,8	21,88	21,9
11 t	66,41	66,3	8,01	8,2	14,52	14,6
11 u	69,42	69,3	7,44	7,6	23,14	23,3
12 a	73,28	73,1	5,34	5,4	21,38	21,3
13 a	73,28	73,1	5,34	5,3	21,38	19,7
13 b	73,91	74,1	5,80	5,6	20,29	20,3
19*a	60,00	58,9	5,00	5,2	35,00	32,6
19*p	63,83	61,5	6,38	6,4	29,79	28,3
19 r	65,35	65,4	6,93	7,1	27,72	27,7
19 s	61,28	61,1	7,23	7,2	17,87	17,8
20 a	69,23	69,4	3,85	4,0	26,92	26,8
20 b	70,27	70,2	4,50	4,6	25,23	25,2
21 a	69,23	68,0	3,85	3,7	26,92	26,8
21 b	70,27	70,4	4,50	4,4	25,23	25,3
19 x	52,43	52,6	4,85	5,2	27,18	27,2
22	63,83	63,9	6,38	6,5	29,79	29,8
27 a	53,73	53,6	4,48	4,5	41,79	41,6
27 b	56,76	56,7	5,40	5,2	37,84	37,8

* Les pyrazines 19 a et p se décomposent à T > 100°c.

ANALYSES ELEMENTAIRES

DES COMPOSES DU CHAPITRE III

Composé	% C		% H		% N	
	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
5	69,64	69,5	5,36	5,5	25,00	24,9
14 *	62,97	64,0	7,29	6,8	20,41	19,5
22 a	66,40	66,2	5,93	6,0	27,67	27,5
22 b	67,41	67,6	6,37	6,6	26,22	26,3
22 c	66,14	66,3	5,51	5,6	22,05	21,8
25 b	67,16	67,4	5,97	6,2	20,90	20,8
26 a	67,42	66,5	6,36	6,4	26,22	26,1
29	68,33	68,4	6,76	6,8	24,91	24,8
30 a	71,19	70,8	5,08	5,0	23,73	23,1
30 b	72,00	71,1	5,60	5,8	22,40	22,3
34*a	63,83	61,8	6,38	6,5	29,79	29,7
34 b	60,55	60,5	6,42	6,5	25,69	25,5
34 c	62,07	62,6	6,90	6,5	24,14	24,3
34 d	59,54	59,5	6,87	7,0	21,37	21,5
39	58,25	58,4	4,86	4,9	31,71	31,7
42	64,62	64,5	7,69	7,6	21,54	21,5
44-45	60,22	60,1	7,53	7,4	15,05	15,0
49	68,69	68,6	6,40	6,4	14,14	14,2

* Les composés 14 et 34 a, instables, se décomposent rapidement au chauffage.

ANALYSES ELEMENTAIRES

DES COMPOSES DU CHAPITRE IV

Composé	% C		% H		% N	
	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
6 a	63,16	62,3	5,26	5,2	24,56	24,4
6 b	56,25	56,2	6,25	6,3	29,17	29,1
6 c	60,00	59,8	7,27	7,4	25,45	25,1
7	65,00	64,0	5,00	4,9	23,33	23,4
8	65,00	65,0	5,00	4,9	23,33	23,2
9	63,72	62,9	4,42	4,5	24,78	24,6
12	63,60	63,5	6,01	6,1	24,73	24,6
13	57,78	56,6	5,18	5,2	31,11	30,6
14 a	65,55	64,9	4,20	4,4	23,53	22,4
14 b	59,41	59,3	4,95	5,0	27,72	27,6
14 c	62,61	62,5	6,08	6,2	24,35	24,2
14 d	67,20	65,6	4,00	4,1	22,40	22,3
15 a	69,86	69,9	5,48	5,7	19,18	19,1
15 b	70,59	70,5	5,88	6,0	18,30	18,2
15 c	66,66	66,5	6,66	6,6	20,75	20,9
17 *	51,06	50,6	5,53	4,5	29,79	29,4
18 *	50,85	50,8	5,08	5,1	23,73	23,7
19	65,53	65,6	5,12	5,3	23,89	23,7

* Les ptéridines 17 et 18 se présentent sous forme de composés monohydratés.

ANALYSES ELEMENTAIRES

DES COMPOSES DU CHAPITRE V

Composé	% C		% H		% N	
	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
9 a	79,07	78,9	10,08	10,2	10,85	11,0
9 b *	71,23	71,1	8,68	8,6	12,79	12,6
9 c	76,50	76,4	10,02	10,1	7,65	7,8
11 a	77,92	78,0	9,96	10,1	12,12	12,1
11 b *	68,75	69,3	8,33	8,4	14,59	14,8
11 c	73,89	68,8	10,40	9,2	8,92	7,9

* Ces composés sont isolés sous forme de monohydrates.

BIBLIOGRAPHIE

(1) G.W.H. CHEESEMAN, E.S.G. WERSTIUK; Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, New-York and London, 1972, 14, 99.

(2) H. REMBOLD, W.L. GYURE; Angew.Chem. 1972, 22, 1088.

(3) K. IWAI, M. AKINO, M. GOTO, Y. IWANAMI; "Chemistry and Biology of Pteridines", International Academic Printing, Tokyo, 1970.

(4) W. PFLEIDERER, Angew. Chem.; 1963, 21, 993.

(5) A. ALBERT; "Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe", 1954, 11, 350.

(6) O. ISAY; Ber.; 1906, 29, 250.

(7) A. ALBERT; Quat. Rev.; 1952, 6, 197.

(8) J. WEIJLARD, M. TISHLER, A.E. ERICKSON; J. am. chem. Soc.; 1945, 67, 802.

(9) A. ALBERT, D.J. BROWN, H.C.S. WOOD; J.chem. Soc.; 1956,2066.

(10) Pour différentes réactions de coupure de ptérinines cf. E.C. TAYLOR "Chemistry and Biology of Pteridines" ed. G.E.W. WOLSTENHOME, M.P. CAMERON, J. + A. CHURCHILL, London, 1954.

(11) E.C. TAYLOR; J. am. chem. Soc.; 1952, 74, 1651.

(12) J. CLARK, G. NEATH; J. chem. Soc. C.; 1966, 1112.
J. CLARK, G. NEATH; J. chem. Soc. C.; 1968, 919.
J. CLARK, G. NEATH, C. SMITH; J. chem. Soc. C; 1969, 1297.
J. CLARK, C. SMITH; J. chem. Soc. C; 1971, 1948.

(13) O. VOGL, E.C. TAYLOR; J. am. chem. Soc.; 1959, 81, 2472.

(14) W. PFLEIDERER, H. ZONDLER, R. MENGEL; Ann. Chem.; 1970, 741, 64.

(15) E.J. CRAGOE (Merck & Co) Belg. 639.386; C.A. 1965, 62, 14698f.
J.B. BICKING, G.M. ROBB, S.F. KWONG, E.J. CRAGOE; J. med.Chem.; 1967, 10, 598.

(16) E.C. TAYLOR, K. LENARD; Ann. Chem.; 1969, 726, 100.

(17) E.C. TAYLOR, K.L. PERLMAN, I.P. SWORD, M. SEQUIN-FREY, P.A. JACOBI; J. am. chem. Soc. 1973, 95, 6407.

(18) E.C. TAYLOR, K.L. PERLMAN, Y.H. KIM, I.P. SWORD, P.A. JACOBI; J. am. chem. Soc.; 1973, 95, 6413.

(19) E.C. TAYLOR, R.F. ABDULLA; Tetrahedron Letters; 1973, 23, 2093.

(20) E.C. TAYLOR, T. KOBAYASHI; J. org. Chem.; 1973, 38, 2817.

(21) E.C. TAYLOR, A.Mc KILLOP; Advances in Organic Chemistry; 1970, 7, 79.

(22) J.P. SCHOENI, J.P. FLEURY; Tetrahedron; 1975, 31, 671.

(23) J.M. BIEHLER, J. PERCHAIS, J.P. FLEURY; Bull. Soc. chim.; 1971, 2711.

(24) Pour la synthèse et la réactivité des ènamines, cf. A. COOK, "Enamines" M. DEKKER Publ., New-York, 1969.
S.F. DYKE "The Chemistry of Enamines" Cambridge Univ. Press 1973.
(25) J.P. SCHOENI, Thèse, Mulhouse, 1974, p. 23 - 32.
(26) J.S. MARCHESE cf. (21) p.61.
(27) R. HELMERS; Angew.Chem., 1971, 19, 756.
(28) H.D. FINCH, E.A. PETERSON, S.A. BALLARD; J. am. chem. Soc.; 1952, 74, 2016.
(29) R.F. BORCH, C.V. GRUDZINSKAS, D.A. PETERSON, L.D. WEBER; J. org. Chem.; 1972, 37, 1141.
(30) H. WAMHOFF, C. MATERNE, F. KNOLL; Ber.; 1972, 105, 753.
(31) J.P. FLEURY, J.P. SCHOENI, D. CLERIN, H. FRITZ; Helv.Chim.Acta; 1975 sous presse
(32) SCHMITT & Coll.; Monatsh. Chem.; 1971, 102, 154.
(33) J.R. DYER; "Spectroscopie d'absorption appliquée aux composés organiques" DUNOD, Paris, 1970.
(34) Y. KANDA; C.A. 1964, 61, 14042.
(35) G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ, R. TERRELL; J. am. chem. Soc.; 1963, 85, 216.
(36) E.D. BERGMANN, R. IKAN; J. am. chem. Soc.; 1956, 78, 1485.
(37) S. HÜNIG, E. BENZING, S. LÜCKE; Ber., 1957, 90, 2833.
(38) E.D. BERGMANN, E. HOFFMANN; J. org. Chem.; 1961, 26, 3555.
(39) A.T. BLOMQUIST, E.J. MORICONI; J. org. Chem.; 1961, 26, 3761.
U. EDMUND; Acta Chem. scand.; 1972, 26, 2972.
(40) C. MANNICH, H. DAVIDSEN; Ber.,1936, 69, 2106.
(41) W. SCHROTH, G.W. FISCHER; Ber.,1969, 102, 575.
(42) L.H. HELLBERG, R.J. MILLIGAN, R.N. WILKE; J. chem. Soc. C.; 1970, 35.
(43) P. COUTURIER, P. BLANC, S. FRADJIDENRAJCH; Bull. Soc. chim.; 1962, 594.
(44) N.J. LEONARD, J.A. ADAMCIK; J. am. chem. Soc.; 1959, 81, 595.
(45) H.C. BROWN, J.H. BREWSTER, H. SCHECHTER; J. am. chem. Soc.; 1954, 76 467.
H.C. BROWN; J. org. Chem.; 1957, 22, 439.
(46) M.E. KUEHNE; J. am. chem. Soc.; 1959, 81, 5400.
(47) R. HUISGEN, K. HERBIG, A. SIEGL, H. HUBER; Ber., 1966, 99, 2526.
(48) G. OPITZ, H. MILDENBERGER, H. SUHR; Ann. Chem.; 1961, 649, 47.
(49) H. MAZARGUIL, A. LATTES; Bull. Soc. chim.; 1969, 319.
(50) Houben-Weyl; "Methoden der Organischen Chemie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1952, 4ème édition, tome XI/1, p. 299.
(51) A. CHRISTEN, DEA Mulhouse 1973.

(52) H.O. HUISMAN; Angew. Chem.; 1971, 14, 511.
H. MAZARGUIL, A. LATTES; Bull. Soc. chim.; 1972, 1880.
(53) S. NISHIGAKI, S. FUKAZAWA, K. OGIWARA, F. YONEDA; Chem. pharm. Bull.; 1971, 19(1), 206.
(54) J.P. SCHOENI, Thèse, Mulhouse, 1974, p. 21 & 22.
(55) M.E. MUNK, Y. KIKIM; J. am. chem. Soc.; 1964, 86, 2216.
(56) C.B.STORM, R. SHIMAN, S. KAUFMAN; J. org. Chem.; 1971, 36, 3925.
(57) M. SLETZINGER, D. REINHOLD, J. GRIER, M. BEACHEM, M. TISHLER; J. am. chem. Soc.; 1955, 77, 6365.
M. VISCONTINI, J. BIERI; Helv. chim. Acta; 1971, 54, 2291.
(58) J. PERCHAIS, Thèse, Mulhouse, 1973.
(59) J. FICINI, H. NORMANT; Bull. Soc. chim.; 1964, 1294.
(60) G. BOUCHON, K.H. SPOHN, E. BREITMAIER; Ber., 1973, 106, 1736.
(61) C. MANNICH, H. DAVIDSEN; Ber.; 1936, 69, 2106.
(62) R. ADAMS, J.E. MAHAN; J. am. chem. Soc.; 1942, 64, 2588.
(63) G. EHRHART, H. RUSCHIG; "Arzneimittel 1" Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr.; 1968, 1046.
(64) C.L. ANGYAL, R.L. WERNER; J. chem. Soc.; 1952, 2911.
(65) J.D.S. GOULDEN; J. chem. Soc.; 1952, 2939.
(66) L.C. ANDERSON, N.V. SEEGER; J. am. chem. Soc.; 1949, 71, 340.
(67) G.W.H. CHEESEMAN; J. chem. Soc.; 1960, 242
(68) G. KOBAYASHI, Y. MATSUDA, R. NATSUKI, Y. TOMINAGA, C. MASEDA; Yakugaku Zasshi; 1974, 94, 44.
(69) "Handbook of Chemistry and Physics"; Weast 52 Ed., 1971-72, D - 117.
(70) M. YANAI, S. TAKEDA, T. BABA, K. KITAWAGA; C.A.; 1975, 82, 140054p.
(71) "Optische Anregung Organischer Systeme" Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966, 118.
(72) W.W. PANDLER, J. LEE; J. org. Chem.; 1971, 36, 3921.
J. ADAMS, R.G. SHEPERD; Tetrahedron Letters; 1968, 23, 2747.
(73) A.L. BORROR, F. HAEBERER; J. org. Chem.; 1965, 30, 243.
(74) R. MONDELI, L. MERLINO; C.A. 1967, 66, 2078 u.
(75) W. Von PHILIPSBORN, H. STIERLIN, W. TRABER; Helv. chim. Acta; 1963, 291, 2592.
(76) C. HUBSCHWERLEN; Communication personnelle.
(77) E.P. PAVLOV; C.A. 1972, 76, 54240 v.
(78) E.J. CRAGOE, K.L. SHEPARD; C.A. 1972, 77, 34570r.
(79) A. YUTAKA, Y. SHIGETA, F. UCHIMARU, S. OKADA, H. KOSASAYAMA; C.A. 1972, 76, 34291e.

(80) V. AMBROGI, K.BLOCH; J. pharm. Sci.; 1972, 61, 1483.

(81) A. ALBERT, D.J. BROWN, G. CHEESEMAN; J. chem. Soc.; 1951, 474.

(82) W.J. IRWIN, D.G. WIBBERLEY; Tetrahedron Letters; 1972, 32, 3359 et références citées.

(83) J. EDER, H. REMBOLD; Z. anal. Chem.; 1968, 237, 50.

(84) J. EDER, H. REMBOLD; Arzneimittel-Forsch. 1971, 21, 562

(85) R.L. JACOBS; U.S. Pat. 3732224; C.A., 1973, 79, 53369 q.

(86) M. LANG, J.P. FLEURY; Tetrahedron Letters; 1974, 45, 3967.

(87) KOUCH, KREWSON; U.S. Pat. 2465974 (1949).
C. NOLLER; Org. Syn. Coll. Vol. II, 586.

(88) E.C. TAYLOR, H.M. LOUX; J. am. chem. Soc.; 1959, 81, 2474.

(89) H.J. JONES, E.J. CRAGOE; C.A.; 1969, 71, 101883m.

(90) J.J.Mc CORMACK, D.M. VALERINO; cf. (3) p.381.

(91) A. ALBERT, D.J. BROWN, G. CHEESEMAN; J. chem. Soc.; 1952, 4219.

(92) A. ROSOWSKY, K.K.N. CHEN; J. org. Chem.; 1974, 39, 1248.

(93) HOUBEN-WEYL; "Methoden der organischen Chemie"; 1958, XI-2,578.

(94) H. WAMHOFF; Ber.; 1972, 105, 743.

(95) M.D. POTTER, T. HENSHALL; J. chem. Soc.; 1956, 2000.

(96) E.C. TAYLOR, C.K. CAIN; J. am. Soc.; 1949, 71, 2538.

(97) D.J. BROWN, N.W. JACOBEN; J. chem. Soc.; 1961, 4413.

(98) J.B. BICKING, G.M. ROBB, S.F. KWONG, E.J. CRAGOE; J. med. Chem.; 1967, 10, 598.

(99) D.R. SEEGER, D.B. COSULICH, J.M. SMITH Jr, M.E. HULTQUIST; J. am. chem. Soc.; 1949, 71, 1753.

(100) J.H. MOWAT, J.H. BOOTHE, B.L. HUTCHINGS, E.L.R. STOKSTAD, C.W. WALLER, R.B. ANGIER, J. SEMB, D.B. COSULICH, Y. SUBBAROW; J. am. chem. Soc.; 1948, 70, 14.

(101) M. SLETZINGER, D. REINHOLD, J. GRIER, M. BEACHEM, M. TISHLER; J. am. chem. Soc.; 1955, 77, 6365.

(102) M. VISCONTINI, J. BIERI; Helv. chim. Acta; 1971, 54, 2291.

(103) M. VISCONTINI, J. BIERI; Helv. chim. Acta; 1973, 56, 2905.

(104) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER, D. ZEYFANG, K.A. HIRSCH Ber; 1968, 101, 4036.

(105) R.O. CLINTON, R.L. CLARKE, F.W. STONER, A.J. MANSON, K.F. JENNINGS, D.K. PHILIPS; J. org. Chem.; 1962, 27, 2800.
R.O. CLINTON, A.J. MANSON, F.W. STONER, A.L. BEYLEN, G.O. POTTS, A. ARNOLD, J. am. chem. Soc.; 1959, 81, 1513.

(106) T.C. MILLER, R.C. CHRISTIANSEN; J. org. Chem.; 1964, 29, 3612.

(107) A.J. MANSON et coll. ; J. med. Chem.; 1963, 6, 1.
A.J. MANSON; U.S. Pat. 3100771; C.A. 1963, 60, 3043b.
G.I. FUJIMOTO, R.W. LEDEEN, J. org. Chem.; 1964, 29, 2059.

(108) E. ZBIRAL; Synthesis; 1974, 11, 786.

(109) G. NATHANSON, E. TESTA, M. DIMOLA; Experientia; 1962, 18, 57.

(110) M.S. MANKAS, J.R. Mc COY; J. chem. Soc. C 1969, 1419.

(111) H.O. HOUSE, B.M. TROST; J. org. Chem. 1965, 30, 1341.

(112) S.K. MALHOTRA, D.F. MOAKLEY, F. JOHNSON; Chem. Com.; 1967, 448.

(113) F.W. HEYL, M.E. HERR; J. am. chem. Soc.; 1953, 75, 1918.

(114) J.J. PANOUSE, J. SCHMITT, P.J. CORNU, A. HALLOT, H. PLUCHET, P. COMOY; Bull. Soc. chim.; 1963, 1761.

(115) J. SCHMITT, J.J. PANOUSE, P.J. CORNU, A. HALLOT, H. PLUCHET, P. COMOY; Bull. Soc. chim.; 1963.

(116) M.E. HERR, F.W. HEYL; J. am. chem. Soc.; 1953, 75, 5927.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION

CHAPITRE I : Synthèse univoque d'amino-pyrazines.

- Introduction 1
- Préparation d'amino-4 aza-2 diènes 7
- Synthèse d'amino-pyrazines 9
- Conclusions 14
- Partie expérimentale 17

CHAPITRE II : Amino pyrazines. Généralisations de la synthèse. Limites de la réaction.

- Introduction 20
- Influence de l'ènamine de départ 21
- Cyclisation des aza-2 diènes 27
- Conclusions 32
- Partie expérimentale 36

CHAPITRE III: Transamination par les amines primaires et secondaires.

- Introduction 39
- Transamination par les amines primaires 39
- Transamination par les amines secondaires 57
- Conclusions 58
- Partie expérimentale 62

Pages

CHAPITRE IV : Synthèses de ptéridines et de produits intermédiaires.

- Introduction 66
- Synthèses de pyrazinamides et dérivés 67
- Synthèses de diverses ptéridines 70
- Conclusions 75
- Partie expérimentale 80

CHAPITRE V : Pyrazino-stéroïdes

- Introduction 85
- Synthèse d'azadiènes 85
- Cyclisation des azadiènes 88
- Conclusions 89
- Partie expérimentale 92

CONCLUSION 94

ANALYSES ELEMENTAIRES DES COMPOSES:

- du chapitre I 96
- du chapitre II 97
- du chapitre III 98
- du chapitre IV 99
- du chapitre V 100

BIBLIOGRAPHIE 101

N° d'ordre : 30

N° d'enregistrement CNRS : A.O. 11087

Vu le Président du Jury

Mulhouse, le 28 Novembre 1975

M. J. STREITH

Vu et permis d'imprimer

Mulhouse, le 28 Novembre 1975
Le Président de l'Université
du Haut-Rhin